Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität im
Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Experimenteller Beitrag zur Frage des Schicksals implantierter Kunststoffe in tierischem Gewebe

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Hemetsberger, geb. Vogelreuter
aus Weißenfels

1963

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität im
Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

Experimenteller Beitrag zur Frage des Schicksals implantierter Kunststoffe in tierischem Gewebe

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von
Renate Hemetsberger geb. Vogelreuter
aus Weißenfels

Dekan: Professor Dr.med. Bernhard S c h m i d t

Referent: Professor Dr.med. Friedrich S t e i n

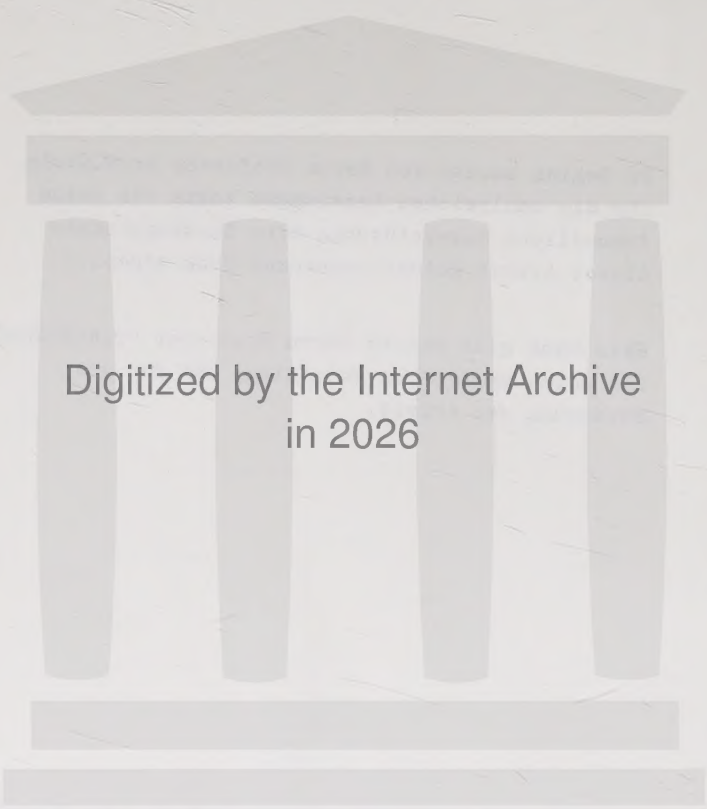
Korreferent: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18. 9. 1963

Zu Beginn möchte ich Herrn Professor Dr.F.Stein
für die zahlreichen Anregungen sowie für seine
freundliche Unterstützung beim Zustandekommen
dieser Arbeit meinen ergebenen Dank sagen.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Professor Dr.W.Maßhoff
für seine wertvollen Ratschläge und für die
Förderung der Arbeit.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548012_0065

Inhaltsverzeichnis :

	Seite:
Einleitung:	5
Übersicht über bisherige Kunststoffimplantationen:	6
Besprechung der Versuchsanordnung und der experimentell verwandten Fremdstoffe:	21
Chemische Zusammensetzung der Implantate und ihre Eigenschaften:	28
Histologische Befunde nach kurzer und langer Verweildauer:	34
Diskussion der chemischen und physikalischen Wirkungsfaktoren der einverleibten Fremdkörper:	47
Zusammenfassung:	53
Literaturverzeichnis:	55
Bildanhang:	63

E i n l e i t u n g :

Die Kunststoffe gewinnen in zunehmendem Maße an Bedeutung und finden in der Medizin immer zahlreicher Verwendung. Sie eröffnen neue therapeutische Möglichkeiten, werfen aber zugleich Probleme auf, um deren Aufklärung die Forschung heute intensiv bemüht ist.

Schon im Jahre 1894 deckte FRAENKEL mittels Zelluloid einen Schädeldefekt und führte damit die erste Kunststoffimplantation am Schädeldach durch. Die Gewebsreaktion erwies sich dabei allerdings als so erheblich, daß man von einer Zelluloidverwendung bald wieder abkam.

Zahlreiche Berichte über Kunststoffimplantationen sind seitdem veröffentlicht worden:
Aus Plexiglas setzten CLARK und WENTSLER 1939 mehreren Affen Schädeldeckel ein(JENTZSCH). NICHOLS berichtete 1940 über Experimente mit Nylon; HUFNAGEL implantierte 1955 Orlon, LE VEEN und BARBERIO Teflon. GWATHMEY(1958), JULIAN und BROWN (1960) wandten erfolgreich Dacron an, um nur einige von vielen Arbeiten zu nennen.

Es gibt eine Reihe plastischer Stoffe, die nahezu allen Anforderungen in der Chirurgie weitgehend entsprechen. Diese zeichnen sich durch besondere „Gewebefreundlichkeit", durch chemische Trägheit, insbesondere in bezug auf pH-Veränderungen und durch ein geringes spezifisches Gewicht aus. Konstante Dehnbarkeit, geringe Benetzungsfähigkeit und besondre Stabilität unter mechanischer Beanspruchung machen sie für die Implantation brauchbar.
Am besten haben sich Dacron, Teflon, Vinyon-N, Orlon und Nylon bewährt, mit denen infolge ihrer reizlosen Einheilung sowohl in der Gefäß-,Herz- und Neurochirurgie als auch in der operativen Behandlung von Bauchwanddefekten beachtliche Erfolge erzielt werden konnten.

Es ergibt sich nun die Frage, was mit diesen Kunststoffen

im lebenden Gewebe geschieht und wie der Organismus auf sie reagiert.

Wir haben verschiedene körperfremde Stoffe Ratten und Goldhamstern eingepflanzt, um anhand eigener Ergebnisse zur Klärung noch offenstehender Fragen beizutragen.

Übersicht über ähnliche Versuche anderer Autoren:

Zunächst folgt eine kurze Literaturübersicht, in der einige viel diskutierte Punkte berührt werden.

Zu Beginn wollen wir unsere Aufmerksamkeit den neuen thermoplastischen Kunststoffen widmen, vor allem in bezug auf deren Einheilung nach Implantation als Gefäßersatz.
Eine eingepflanzte Gefäßprothese wird zum Beispiel schon eine Stunde nach der Implantation an ihrer inneren und äußeren Oberfläche von einem aus dem Blut stammenden Fibrinbelag bedeckt, der ein weiteres Durchsickern durch die Poren des Kunststoffrohres verhindert und dessen Oberfläche glättet. Aus der Umgebung der Prothese erfolgt sodann durch Einwanderung von Fibroblasten, Histiozyten und durch Bildung von Kapillaren die Organisation des äußeren Filmes.
Mesenchymzellen und Kapillaren bahnen sich den Weg zu dem Fremdgewebe, organisieren schließlich die fibrinöse Substanz in den Poren und gelangen zu dem inneren hyalinen Belag, der ebenfalls in lockeres Bindegewebe, später in einen dichten Faserfilz umgewandelt wird (LINDER,SCHMITZ,STEIN).

HARRISON konnte einen ausführlichen Bericht über die Beziehungen zwischen der Beschaffenheit der Kunststoffe und der Dicke der sich auf ihnen ablagernden Fibrinschicht erbringen: Dacron, das chemisch stabiler und weniger „benetzungsfähig" ist als Nylon, löst eine

geringere Gewebsreaktion aus.Daraus resultiert nach 4-6 Monaten eine entsprechend schmalere Hyalinschicht von nur 1-2 mm Dicke im Vergleich zu dem 2-3 mm dicken Belag des Nylon. Die Folge ist eine dünnere Faserhülle.

Die Breite des Fibrinfilmes, der sich einer Teflonprothese anlegt, beträgt nur 1 mm; da Teflon der chemisch trägste Stoff ist und die geringste Benetzungsfähigkeit besitzt, antwortet das Gewebe auch am geringsten.

Eine Dacron- oder Teflonprothese bleibt nach der Implantation als ein relativ träger Fremdkörper zurück und liefert lediglich eine Art Gerüst für das Ein-oder Umwachsen von faserigem Gewebe (WOLSTENHOLME). Während der Beobachtungszeit von einem Jahr sind keine bemerkenswerten degenerativen Veränderungen festgestellt worden, so auch bei Hunden nicht, die drei Jahre lang Ersatzgefäße aus Vinyon-N trugen. Obgleich die Dicke der auskleidenden Schicht mit der Zeit abnimmt, liegt noch kein Beweis dafür vor, daß die synthetischen Stoffe irgendwelchen bedeutenden Veränderungen unterliegen, wenn sie im Gefäßsystem ein bis vier Jahre funktioniert haben (HARRISON).

OETTEL konnte zwar eine gewisse, sehr langsame Veränderung mancher Kunststoffe im Körper beobachten. Bei Polyamidfäden(Nylon) stellte er nach Monaten eine fortschreitende Anfärbbarkeit mit Hämatoxylin und eine gewisse Brüchigkeit fest. Da die gleichen Umwandlungen erfolgen, wenn Polyamidfäden mit Phenol behandelt werden, hielt er es für möglich, daß körpereigene Stoffe, vielleicht Phenole, sich allmählich in dem Kunststoff ansammeln. Eine Beeinflussung des umgebenden Gewebes durch diese Veränderungen bestehen seiner Meinung nach nicht. Nylon hält mit Dacron und Teflon insofern nicht Schritt als es infolge seiner höheren Wasseradsorption von 4,5% (Dacron nur 0,4%) nach 495 Tagen einen 80%igen Verlust seiner ursprünglichen Zugfestigkeit aufweist. Im Gegensatz dazu nimmt Teflon bis zum 160.Tag nach der

Implantation um etwa 6,9% an Festigkeit zu, wenn diese auch nach 208 Tagen wieder um 5,3% abgenommen hat (HARRISON). Liegt ein pH-Wert unter 3 oder über 8 vor, findet Hydrolyse des Nylon statt. Dacron kann in der alkalischen Körperflüssigkeit ebenfalls Hydrolyse zeigen; Teflon ist dagegen bei verschiedenen pH-Werten der Körperflüssigkeit stabil.
WEIZENBLATT beobachtete nach Implantation eines anderen Stoffes, des Polyäthylens, Veränderungen des Materials, die von einem langsamen Lösungsprozeß und einer Wasseradsorption bei Gegenwart von Körperflüssigkeiten , organischen Säuren und Fermenten herrühren sollen.

Gewöhnlich tritt etwa zwei Wochen nach der Implantation von Dacron ein Ödem des umgebenden Gewebes mit akuter Entzündung und später chronischer Entzündung mit Fremdkörperriesenzellen, Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen auf. Dieser Zustand dauert 5-6 Wochen und läßt eine dicke Membran mit einwachsenden Blutgefäßen zurück. Bei Nylon entsteht dasselbe Bild.Teflon zeigt während der ersten 4-6 Wochen nur sehr geringe akute und chronische Entzündungsreaktionen (LIEB,GEERAETS).

Allgemein gilt, daß sich die Organisation körpereigener Stoffe nicht viel von der Einheilung schlecht resorbierbarer Fremdkörper unterscheidet. Interessant ist die Beobachtung, daß nach intraperitonealer Implantation einer hyalinen Pleuraschwiele bei Mäusen die faserparallelen Flächen kaum resorbiert werden, während an quergeschnittenen Stellen die Organisation sehr lebhaft ist. Durch Kerbensetzung erfolgt auch an den Längsflächen eine stärkere Organisation (MASSHOFF). GLYNN schrieb, daß die Stabilität der Fasern eines homologen Implantates aus Kollagen durch eine Zelltätigkeit nicht verändert würde. Dies kann also nur für die Parallelflächen zutreffen.

Jede eintretende Fremdkörperreaktion richtet sich nach der Beschaffenheit des implantierten Körpers, weshalb man zwischen „gewebsfreundlichen" und „gewebsfeindlichen" Stoffen unterscheidet. Die gewebsfeindlichen Fremdkörper lösen eine besonders starke entzündliche Gewebsreaktion aus, die gewebsfreundlichen dagegen entwickeln charakteristische histologische Bilder, ohne daß eine eitrige Einschmelzung oder gar die Ausstoßung des Fremdkörpers erfolgt wie es meist bei gewebsfeindlichen Implantaten der Fall ist (SCHAUTZ).

SCHAUTZ führt die Reizwirkung eines Fremdkörpers im Gewebe auf zwei Komponenten zurück:

1). auf einen rein unspezifischen Fremdkörperreiz, der in allen Fällen typische gemeinsame Veränderungen auslöst und mitunter zur Eiterung und Ausstoßung des fremden Materials führen kann
und

2). auf einen dem Fremdkörper artspezifischen Reiz, der wahrscheinlich zum größten Teil von der chemischen Beschaffenheit des Stoffes abhängt. Im Unterschied zu dem unspezifischen Reiz, der nach kurzer Zeit zu erkennbaren Reaktionen führt, treten die spezifischen Gewebsveränderungen erst allmählich deutlicher hervor. Dabei ist ein chronischer Verlauf des Prozesses Voraussetzung.

So folgt nach der Implantation eines gut tolerierten Stoffes der unter 1). genannten Reaktion die unter 2). beschriebene.

Abgestorbene körpereigene Produkte oder Fremdkörper von besonderer chemischer Natur und geringer Reizwirkung, die schwer löslich und verhältnismäßig ungiftig sind, rufen eine Fremdkörperreaktion hervor (LINZBACH). Dabei können außer den Fremdkörperriesenzellen auch Zellen vom Langhansschen Typ auftreten.

Wir wollen hier zunächst das Gebiet der Fremdkörper einheilung verlassen und uns nachfolgenden Ausführungen über Riesenzellen zuwenden.

Die Frage nach der Herkunft der Riesenzellen ist noch

nicht restlos geklärt. BAUMGARTNER,MARCHAND,OPPENHEIMER,HAMILTON u.a. entschieden sich für eine endotheliale Genese, COHNHEIM und ZIEGLER hielten Wanderzellen für ihre Bildungszellen. MAXIMOW, METSCHNIKOFF und YERSIN glaubten, daß zum Beispiel tuberkulöse Riesenzellen die Abkömmlinge speziell von Leukozyten oder Lymphozyten seien (HAYASHI).
So wie die Herkunft ist auch die formale Genese der Riesenzellen nicht einheitlich. Sie können durch Verschmelzung von Zellen, durch dauernde Amitosen oder primär syncytial entstehen (LINZBACH).
MARCHAND und HAYTHORN setzten sich sowohl für Verschmelzungen von Einzelzellen als auch für amitotische Kernteilungen ohne Plasmateilung ein (LINZBACH). E. WURM ist der Ansicht, daß die Riesenzellbildung durch Verschmelzung nur eine nebensächliche Bedeutung hat.

Unter bestimmten Bedingungen zeigen alle Organzellen die Fähigkeit, Riesenzellen zu bilden. Bei Regenerationsvorgängen nach mechanischer oder entzündlicher Schädigung der Skeletmuskulatur können sich Teile von Muskelfasern in mehrkernige Riesenzellen umwandeln (v. MEYENBURG). In der Leber entstehen Riesenzellen bei SYPHILIS, Tuberkulose und im Verlauf von Regenerationsvorgängen (RÖSSLE). In chronisch eitrigen Gewebsbezirken kommen oft große Makrophagen mit Leukozytenkernen, die den eigenen Zellkern überdecken können, vor. An den Kernen ist dann innerhalb der Riesenzelle häufig noch eine Übersegmentierung erkennbar (LINZBACH).

Hinsichtlich der kausalen Entstehung von Fremdkörperriesenzellen schreibt H.WURM, daß die Adhäsionskraft der Fremdkörperoberfläche Zellen, deren äußere Plasmaschicht eine geringere Oberflächenspannung besitzt, zur Ausbreitung und Haftung zwinge. Die Zelle liegt der Oberfläche fest an ; sie unterliegt einer Adhäsionskraft, die größer ist als die innere Kohäsion des Plasmas und welche die Zellteilung verhindert. Die amitotische Kernteilung aber bleibt unbeeinträchtigt.

Selten kommen in Riesenzellen Mitosen vor. KLING konnte sie nach Injektion feingranulärer Fremdkörper (Kieselgur) nachweisen. H.WURM ist der Meinung, daß ein Granulum nur eine punktuelle Oberflächenwirkung ausübe und daß die Außenzone der den Fremdkörper phagozytierenden Zelle der physikalischen Fremdkörperwirkung entzogen sei, wodurch die Möglichkeit der Mitose bestände.
Es ist schwer zu sagen, wie alt Riesenzellen in einem Fremdkörpergranulom sind, weil sich während ihres Unterganges gleichzeitig neue Riesenzellen bilden (LINZBACH).

Mit zunehmendem Alter der Riesenzellen häufen sich ihre Kerne an der Zellperipherie an, und die Zellmitte bekommt ein vakuoliges Aussehen (E. WURM). Die Vakuolisierung führt aber keinesfalls zum raschen Zerfall der Zellen (HAYASHI). E.WURM vermutet, daß das Riesenzellplasma in den kernfreien Bezirken gewisse Stoffwechselstörungen erfährt. Da die Riesenzelle eine scheibenförmige Gestalt habe, also mit der Gewebsflüssigkeit gut in Berührung komme, könnte es sich dabei kaum um die Folge mangelhafter Ernährung handeln.
Schließlich schwindet das Protoplasma der Riesenzellen, und die Kernzahl nimmt ab. Karyolyse, Pyknose oder Chromatolyse sind das Schicksal der Kerne, seltener Karyorrhexis (LINZBACH, HAYASHI). Bei starker Druckwirkung zeigen die Kerne meist Pyknose (HAYASHI). Mit dem Schwund der Riesenzelle setzt die Reizwirkung des freiwerdenden Fremdkörpers abermals ein, so daß es erneut zur Leukozyteninfiltration kommen kann (HAYASHI).

Die Gestalt der Riesenzellen hängt von der Form der Fremdkörper und auch von deren Größe ab (LINZBACH). Während sich um Puderteilchen ein lockeres Gewebe mit Fibroblasten und vielen phagozytierenden Riesenzellen bildet, ist ein implantierter Film nur von einer dicken Schicht aus kollagenen Fasern und dazwischenliegenden abgeflachten inaktiven Fibroblasten umgeben (OPPENHEIMER). In dieser dichten Faserhülle sieht OPPENHEIMER die Ursache der häufigen malignen Entartung um eingepflanzte Platten.

Immer wieder fiel ein Zusammenhang zwischen Fremdkörperbeschaffenheit und Tumorbildung auf. DANISHEFSKY vermutet, daß der verhältnismäßig geringe Reiz des Fremdkörpers wohl in normalem lockerem Bindegewebe eine proliferative Antwort auslösen könne, was anfangs nach der Implantation der Platten auch der Fall ist, nicht aber an den relativ inaktiven Zellen des festen bindegewebigen Fasermantels. So sollen da, wo ein Gewebe einer langen Reizung ausgesetzt ist und keine Zellproliferation stattfinden kann, einige der Zellen, die der Platte anliegen, zu abnormem, neoplastischem Wachstum angeregt werden. Implantierter Puder dagegen soll einen dauernden Reiz auf seine Umgebung ausüben. Er wird nicht durch eine inaktive Hülle vom umgebenden Gewebe isoliert. Regenerierende und heilende Prozesse bleiben konstant erhalten und verhindern eine Tumorbildung.

Die Frage nach dem Mechanismus der häufigen Tumorinduktion durch Zelluloidfilme bei Ratten stellt ein viel diskutiertes Problem dar.
Gegen die weit verbreitete Ansicht, daß ein chronischer, mechanischer Reiz allein cancerogen wirken könne, wandten sich DRUCKREY und SCHMÄHL, da sie nach Implantation von zerstoßener, amorpher Glaswolle in die Bauchhöhle von 12 Ratten keine Tumoren erhalten haben.
Auch Oppenheimer und Mitarbeiter bewiesen nach Implantation von runden Deckgläschen in die vordere Bauchwand von rund 50 Ratten, daß mechanische Reizung allein nicht zur Tumorbildung führen kann(OPPENHEIMER).
Um die Ursache der Entstehung bösartiger Tumoren zu ergründen, sind die verschiedenartigsten Stoffe implantiert worden:

1941 stellte TURNER bei einer Ratte ein Fibrosarkom fest, das sich um eine vor 23 Monaten implantierte Bakelitscheibe ausgebreitet hatte. Es bestand aus kleinen Zellnestern, die spindelige, runde oder birnenförmige Zellen mit großem hyperchromatischem Kern enthielten. Den Tumorzellen lag ein machtiges Netzwerk aus kollagenen Fibrillen dicht an. Das Gewebe enthielt mehrere kleine Blutgefäße.

TURNER pflanzte 12 Ratten Bakelitscheiben subkutan ein. Von 8 Ratten, die über 20 Monate lebten, entwickelten sich bei 3 Tieren an dem Sitz der Implantate Fibrosarkome.

OPPENHEIMER und STOUT umwickelten 1948 bei Experimenten mit Ratten jeweils eine oder zwei Nieren mit Cellophan (regenerierte Zellulose) in der ursprünglichen Absicht, einen Hochdruck zu erzeugen. Als an Berührungsstellen des Implantates bei mehreren Tieren Sarkome auftraten, begannen sie eine neue Versuchsreihe. Bei 55 Ratten umwickelten sie die linke Niere lose mit einem Film aus regenerierter Zellulose. 23 Tiere überlebten 11 Monate und bei 8 Tieren von diesen bildeten sich Tumoren (34,8%). In einem zweiten Experiment pflanzten sie kleine Quadrate von 2-3 cm^2 aus demselben Material in die Bauchwand von 55 Ratten. Von 42 Tieren, die 11 Monate überlebten, entstanden bei 35,7 % (15 Tiere) maligne Tumoren. Diese Geschwülste hatten sich sehr langsam entwickelt und traten frühestens nach 11 Monaten auf. Von insgesamt 23 Tumoren waren

17 Fibrosarkome
2 Liposarkome
1 Rhabdomyosarkom
1 undifferenziertes Sarkom
1 osteogenes Sarkom
1 Plasmozytom.

In drei Fällen kam es zu Metastasen.

1952 berichteten DRUCKREY und SCHMÄHL über eine ähnliche Versuchsreihe an Ratten. Die Herkunft dieser Tiere aus gesunden Stämmen, bei denen 12 Jahre lang keine spontanen Sarkome aufgetreten waren, garantierte dafür, daß keine ererbte Bereitschaft zum Geschwulstwachstum bestand.
Sie pflanzten mehrere pfenniggroße Scheibchen aus regenerierter Zellulose unter die Haut und in die Bauchhöhle. 50 Ratten überlebten ein Jahr; 13 von diesen entwickelten lokale Sarkome.Die Verfasser führten das Auftreten der

Neoplasmen nicht auf Verunreinigungen oder sonstige Zusätze in dem Kunststoff zurück, da aus den Folien mittels siedendem Benzol hergestellte Extrakte keine Sarkome erzeugt hatten. Sie hielten die polymere Hydrozellulose für den sarkomauslösenden Stoff.
Zwischen dem 190. und 600. Tag nach der Implantation traten die Geschwülste auf. War die Operation subkutan vorgenommen worden, so entstand meist ein einziger Knoten, in dessen nekrotischen Massen die Plättchen lagen. Bei Ratten, denen man hingegen die Plättchen in die Bauchhöhle gelegt hatte, waren zahlreiche kleinere Sarkome aufgetreten, die von allen Stellen ausgingen, an denen die Implantate einmal gelegen haben mochten. Die Implantate selbst lagen meist lose in der Bauchhöhle und erschienen noch nach 15 Monaten unverändert. DRUCKREY ist der Ansicht, daß eine kürzeste Berührungsdauer zwischen Fremdkörper und Gewebe ausreichen könnte, um eines Tages nach längerer Latenzzeit Geschwulstwachstum auszulösen.

Da OPPENHEIMER und STOUT die Möglichkeit einer karzinogenen Reaktion durch Zusatzstoffe oder Verunreinigungen der zu implantierenden Stoffe erwogen, begannen sie ähnliche Experimente wie DRUCKREY und SCHMÄHL mit Cellophan, das sie vorher mit heißem Methanol reinigten. Der Extrakt wurde Ratten subkutan injiziert und führte zu keinem Geschwulstwachstum. Der extrahierte Film dagegen, der 50 Ratten implantiert wurde, erzeugte bei 20 von 44 Tieren, die länger als 260 Tage lebten, maligne Tumoren. Es entstanden 12 Fibrosarkome, 3 undifferenzierte Sarkome, 1 Liposarkom, 2 Osteosarkome und 2 maligne Myxome. Bei der Entfernung zeigte der Cellophan-Film opake Flecken und war spröder und weniger flexibel als bei der Einpflanzung. OPPENHEIMER und STOUT pflanzten dann 98 Ratten gewöhnliche Polyathylen-Filme ein. 80 Ratten waren noch nach 392 Tagen am Leben; dabei hatten sich bei 10 Tieren maligne Tumoren gebildet (8 Fibrosarkome, 1 Rhabdomyosarkom und 1 Osteosarkom).

In einer anderen Serie wurden sehr sorgfältig gereinigte Polyäthylen-Filme bei Ratten und Mäusen implantiert. Auch hier traten Sarkome auf. Der vor der Operation glänzende, durchsichtige Film zeigte bei der Sektion nur eine geringe Veränderung. Die Ansicht DRUCKREYS und OPPENHEIMERS, daß Verunreinigungen, Zusatzstoffe oder Weichmacher keinen Einfluß auf ein eventuelles Geschwulstwachstum haben, teilte JENTZSCH nicht. Er führte Reizerscheinungen nach früher ausgeführten Plexiglasimplantationen auf zugesetzte Weichmacher, unvollkommene Polymerisation (wodurch der Gehalt an Monomeren erhöht ist, der seiner Ansicht nachEntzündungen auslösen soll) oder auf fehlerhafte technische Verarbeitung zurück.
Er deckte bei mehreren Patienten Defekte in der Stirn-Schläfen-Orbitalgegend mit Plexiglas. Diese Platten aus Piorthal oder Piacryl (Plexiglaserzeugnissen) sollen frei von Monomeren und anderen Verunreinigungen sein. Sie sollen sich durch große Klarheit und Gewebsfreundlichkeit auszeichnen. JENTZSCH perforierte die Platten großporig und konstatierte eine reizlose Einheilung. Zu den Ergebnissen von OPPENHEIMER, SCHMÄHL und DRUCKREY äußerte er sich dahingehend, daß die Ratte auf jeden Fremdkörper mit Sarkomen reagiere und deshalb für derartige Versuche ungeeignet sei.

In einem anderen Versuch pflanzten OPPENHEIMER und Mitarbeiter 45 Ratten opake Vinylchloridfilme ein. Von 44 Ratten, die 189 Tage lebten, zeigten 14 bösartige Tumoren (12 Fibrosarkome, 1 Liposarkom und 1 undifferenziertes Sarkom). Da sowohl Cellophan als auch Polyäthylen und Vinylchlorid Sarkome erzeugten, schien das Tumorwachstum nicht an eine bestimmte chemische Struktur gebunden zu sein.
Nach der Einpflanzung von trockenen Bäuschchen aus Baumwollfäden bei 50 Ratten erkannte OPPENHEIMER wohl eine Fremdkörperreaktion aber kein Tumorwachstum. Er wollte damit beweisen, daß die Zellulose, als Ausgangsprodukt des Cellophans, nicht das cancerogene Agens sein kann.
1955 berichtete NOTHDURFT über Implan-

tationen mit Polystyrol, Cellulosehydrat und Polyvinylchlorid. Er brachte die Stoffe jeweils in Form von Rundscheiben, Stäbchen, Kugeln, Borsten und Pulver in das Gewebe von insgesamt 1104 Wistar-Ratten.
Pulver führte 14mal seltener zu Tumoren als Scheiben. 70 Sarkome fand er bei Ratten, denen glatte, nicht perforierte Scheiben intraperitoneal eingepflanzt wurden.
Scheiben, die vorher mehrere Male mit einer Nähmaschinennadel perforiert worden waren, erzeugten nur 37 Sarkome. Nach Implantation von Stäbchen, Kugeln und Borsten zeigten sich nur bei den Stäbchen Tumoren. Fäden bzw. Gewebe ergaben negative Ergebnisse.

1961 berichteten OPPENHEIMER und Mitarbeiter über ihre neue Versuchsreihe. Sie waren von der Erkenntnis ausgegangen, daß Pulver keine Faserhülle besitze, demzufolge keine Tumorbildung begünstige. Sie streuten Polyäthylenpuder und Glaspuder in Fasermäntel, die von eingepflanzten Glasfilmen erzeugt worden waren. Es traten keine Tumoren auf. Der Puder regte die Bindegewebshülle nur zur Riesenzellbildung an. Puder ist also ihrer Ansicht nach auch dann nicht cancerogen, wenn es in eine vorgebildete Hülle eingebracht wird.
OPPENHEIMER erzeugte im Tierversuch nicht nur durch Implantationen von Cellophan, Polyäthylen-Filmen, Polyvinylchlorid- Filmen und Filmen aus Silastic Tumoren, sondern auch durch Anwendung von Teflon-, Dacron- und Nylonfilmen.

Auch RUSSEL berichtete über seine Ergebnisse mit Teflon-, Polyathylen-, Polyvinylchlorid-und Silasticimplantaten. Die Kanten der Materialien waren glatt, die Ecken rechtwinklig. Die Implantate wurden Ratten in die Bauchwand geschoben. Innerhalb von 800 Tagen nach der Operation untersuchte er alle Tiere (Wistarratten). Im Verlauf der ersten 16 Tage nach der Implantation begann eine Einkapselung der polymeren Stoffe. Nach 300 Tagen bestand die Hülle aus Kollagen und spindeligen Fibrozyten. Von 299 Ratten, die nach 300 Tagen noch lebten, hatten 5 Tiere

an der Stelle der Implantate Tumoren entwickelt: 4 Spindelzellsarkome und 1 undifferenziertes Sarkom. Metastasen waren nicht aufgetreten. Außerdem wurden 8 spontane Tumoren bei mehreren Tieren, die an der Implantationsstelle keine Veränderung zeigten, beobachtet (2 Bronchialcarcinome, 2 Retikulumzellsarkome, 1 Mamma-Fibroadenom, 1 Fibrosarkom, 1 malignes Lymphom und 1 Papillar-Carcinom der Harnblase).
In 9 Fällen zeigten sich proliferative Veränderungen innerhalb der Kapsel (Anwachsen der Zahl der Fibrozyten). Diese fanden sich bei 2 Teflonfilmen, 6 Silasticimplantaten und einem Cellulosehydratfilm.

HUEPER veröffentlichte 1960 eine Arbeit über Einpflanzungen von Polyurethan in Form von Scheiben, Schaum und Puder. Er implantierte die Stoffe bei Ratten subkutan und intraperitoneal. An den Ablagerungsstellen traten Carcinome auf, meistens Adenocarcinome. Sie gingen von der Mukosa des Coecum aus und waren durch Schaumstoff verursacht, der der Serosaoberfläche des Coecum anhaftete.
Diese Beobachtung stimmt nicht mit der Erkenntnis von OPPENHEIMER und NOTHDURFT überein, daß bösartige Geschwülste bevorzugt an glatten Flächen auftreten, denn der Schaum stellt keine glatte, sondern eine Oberfläche mit unzähligen Perforationen dar. HUEPER erklärt die maligne Entartung damit, daß chemische Stoffe während der Auflösung des Schaumes entstehen, in die Mukosa des Coecum penetrieren und hier eine carcinomatöse Wucherung auslösen.

DANISHEFSKY, OPPENHEIMER, STOUT und andere registrierten nach Implantationen von Polystyrenfilmen eine erhöhte Mukopolysaccharidreaktion. Auch stellte sich nach vorheriger Injektion einer wässrigen Natriumsulfatlösung eine erhöhte Sulfataufnahme ein. Sulfataufnahme und Mukopolysaccharidreaktion erreichten 2-4 Monate nach der Implantation ihren Höhepunkt, dann nahm ihre Konzentration langsam ab.Aber nach 12-16

Monaten war sie in histologisch ruhig erscheinendem Gewebe größer als in gewöhnlichem Bindegewebe, was vermuten ließ, daß die Zellen immer noch auf den Fremdkörper reagierten. Mit Hilfe des elektrophoretischen Diagramms konnte aus den Mukopolysacchariden Chondroitinsulfat neben Spuren anderer Komponenten bestimmt werden. Entwickelten sich Tumoren in der Faserkapsel, so stieg der Mukopolysaccharidgehalt an.

Schieden chronische mechanische oder spezifisch chemische Eigenschaften für sich allein als tumorauslösende Ursachen aus, so sahen DRUCKREY und SCHMÄHL jetzt den Ursprung bösartigen Wachstums in der Wasserstoffbrückenbildung der Polymeren.
Sie vermuteten, daß molekular lineare Zellproteine, die in geeigneter Orientierung mit der gequollenen Folienoberfläche in Berührung kommen, von den linearen Makromolekülen des Kunststoffes durch Wasserstoffbindungen fest gebunden werden. Die Wiederherstellung der aktiven Oberfläche des Kunststoffes wäre so zu denken, daß sich einzelne Kunststoffmolekül-Zellprotein-Komplexe von der Oberfläche des Stoffes ablösen. Sie erinnerten an dieser Stelle an die Ergebnisse von Sanford und Earle an Gewebekulturen, die auf Hydrozellulosefolien gezüchtet wurden; hier trat in vitro eine Cancerisierung normaler Zellen auf.

DRUCKREY verglich die cancerogene Wirkung von Folien mit der silikoseverursachenden Wirkung polymerer Silikate. Es ist noch nicht sicher, ob bei der Silikose die vermutliche Zellschädigung auf einer Adsorption von Fermenten an die Kristalloberfläche beruht oder auf sich ablösenden oligomeren Kieselsäuremolekülen (NACHTSHEIM). Nach DRUCKREY müßten Zellproteine von linearen polymeren Silikatmolekülen an der Oberfläche gebunden werden und sich als Silikatmolekül-Protein- Komplex ablösen.

Cancerogen wirken nach der Meinung von DRUCKREY außer den linearen Makromolekülen auch viele bi-

funktionelle Monomere (z.B. Methylolamide, Äthylenimine, Epoxyde und N-Lost- Verbindungen). Diese Substanzen sollen im Organismus lineare Polymere bilden, die dann mit wichtigen Proteinen oder Nukleoproteinen der Zelle vernetzen oder Ketten bilden und damit diese Zellproteine blockieren. So, schloß er, kämen für die Erzeugung von Neoplasmen nur solche Polymere in Frage , die eine Brückenbindungsfähigkeit besitzen, die also Elektronen- oder Protonendonatoren sind. Die Nebenvalenzen müßten sich aber in den Polymeren in einem bestimmten linearen Abstand voneinander befinden.

Um diese Nebenvalenztheorie zu beweisen, pflanzte DRUCKREY 9 Ratten je 5-pfenniggroße Polyamid-Folien in die Bauchhöhle ein. Von den 6 Tieren, die nach 360 Tagen noch lebten, waren 4 an multiplen Sarkomen erkrankt, die im ganzen Bauchraum verteilt lagen. DRUCKREY sah also die Ursache der Tumorbildung im Vorhandensein von Nebenvalenzkräften der linearen Makromoleküle der Polyamidfolien. Da Versuche mit gewebtem Orlon, Nylon und Perlon nicht zu Sarkomen führten, glaubte er, daß der Grund hierfür in dem Fehlen des chronischen mechanischen Reizes zu suchen sei, der erst die cancerogene Wirkung einleiten müsse, für sich allein aber nicht zu Neoplasmen führen könne. Damit bösartige Geschwülste entstünden, wäre also eine mechanische Verletzung der Zellen Voraussetzung, erst dann dürfte die cancerogene Wirkung der linearen Polymeren einsetzen.

Im Verlauf seiner Versuche machte DRUCKREY 1954 auf einen weiteren Faktor aufmerksam, der vielleicht für das Tumorwachstum nach Fremdkörperimplantationen bei Ratten von Bedeutung sein könnte: die Orientierung von Makromolekülen.
Er pflanzte 29 Ratten je 100 mg gemörserten, kristallinen Quarzsand ein. Nach 393 Tagen traten in der Bauchhöhle einer Ratte multiple Tumoren auf (Spndelzellsarkome), und in der darauffolgenden Zeit entwickelten sich bei 3 weiteren Tieren Sarkome in der Bauchhöhle.

Anschließend wurde 63 Ratten etwa 500 mg zerriebenes Glas (amorph) subkutan und intraperitoneal implantiert. Noch nach 800 Tagen zeigte sich kein Tumorwachstum. Die mechanische Reizwirkung war bei beiden Substanzen die gleiche. Die unterschiedliche Gewebsreaktion könnte also auf dem hohen „Orientierungsgrad" des Quarzes beruhen oder auf dessen sauren Eigenschaften (Glas reagiert basisch).

1955 gab NOTHDURFT Ergebnisse nach Einpflanzungen von Rundscheiben aus Gold, Silber, Platin und Elfenbein bei Ratten und Mäusen bekannt:
jedem Tier wurden 12 Scheiben implantiert. Nach 9-12 Monaten waren bei jedem Material die ersten Sarkome aufgetreten. Sie entstanden in der gefäßarmen Bindegewebskapsel. Diese lag meist flächenhaft oder mit einem Stiel der Bauchwand, dem Darm oder anderen Organen an. Regelmäßig waren mehrere Scheiben gemeinsam eingekapselt, obwohl man sie weit voneinander entfernt in die Bauchhöhle gelegt hatte.

NOTHDURFT schloß sich der Meinung OPPENHEIMERS an, daß nur die Kapsel selbst die Ursache der bösartigen Entartung sei. Er lehnt eine mechanische Irritation durch den scharfen Rand des Fremdkörpers ab.

Alle diese Versuche zeigten uns die häufige maligne Entartung nach Implantationen von Kunststoffen bei Ratten. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in der Weltliteratur kein Fall bekannt, bei dem ein chirurgisch eingebrachter Fremdkörper aus Edelmetall, Kunststoff oder einem anderen Material beim Menschen Krebs erzeugt hätte (NOTHDURFT).Betreffs etwaiger Gefahren bei der chirurgischen Verwendung von Kunststoffen kann aus den Ratten-Implantationsversuchen höchstens geschlossen werden, daß auch beim Menschen wahrscheinlich kein Unterschied zwischen Gold-,Silber- oder Kunststoffimplantat besteht (OETTEL).

Wir führten eigene Untersuchungen mit dem Ziele durch, Fremdkörperreaktionen hervorzurufen, um zu beobachten, ob unterschiedliche Formen desselben Stoffes jeweils typische histologische Bilder entstehen lassen. Weiterhin haben wir uns die Frage gestellt, inwiefern die chemische Zusammensetzung eines Fremdkörpers bei seiner Einheilung eine Rolle spielt. Aus diesem Grunde wählten wir für die Implantation mehrere Stoffe verschiedenen chemischen Aufbaues.
Wir verwandten
Naturstoffe (Seide und Leinen)
und
Kunststoffe (Polyäthylenterephthalat, Polytetrafluoräthylen und Zelluloid).
Polyäthylenterephthalat verwandten wir in verschiedenen Formen:
1). als Block (Trevirablock)
2) . als Platte (gebügeltes Dacrongewebe)
3) . als Gewebe (Dacron gewebt)
4) . als Gewebe, dem 45% Wolle zugesetzt sind (Trevira-anzugstoff)
5). als Watte (Trevirawatte).

Polytetrafluoräthylen (Teflon) wurde als Gewebe eingepflanzt, Zelluloid als Platte.
Alle Stoffe wurden vor der Operation sterilisiert.

In einem Zeitraum von 23 Tagen begannen wir in Abständen mit der Einpflanzung. Wir betäubten die Tiere zunächst mit Äther, indem wir sie in einen Behälter setzten und einen mit Äther getränkten Zellstoffbausch in Kopfnähe der Tiere legten.
Die Betäubung trat sogleich ein, so daß die Operation auf einem Operationstisch für Ratten erfolgen konnte.
Wir haben für unsere Versuche 7 Goldhamster und 13 Ratten der Wistar-Rasse gewählt. 4 Tiere verendeten jeweils 15,21,22, und 41 Tage nach der Implantation. 16 Tiere wurden zwecks Entfernung der Implantate mit letaler Ätherdosis narkotisiert.

Die eingepflanzten Stoffe zeigten sich bei allen Tieren makroskopisch im wesentlichen unverändert. In ihrer Umgebung hatte sich eine mehr oder minder starke Hülle gebildet.
Die ersten Tiere, 5 Goldhamster, wurden am 20.6.60 operiert.Bei Tier I erfolgte mittels eines Längsschnittes von etwa 6 - 8 mm an der Lateralseite des Oberschenkels die Durchtrennung der Haut. Anschließend wurde ein Stück Teflon unter die Haut geschoben. Die Wunde wurde sodann geklammert. In gleicher Weise brachten wir gebügeltes Dacron unter die Haut des linken Oberschenkels. Das Tier erholte sich, wie es auch bei allen nachfolgenden Operationen an den anderen Goldhamstern und Ratten der Fall war, schnell und begann nach einigen Stunden bereits wieder, Futter zu sich zu nehmen. Im Verlaufe der nächsten Wochen verheilte die Wunde gut, und die Klammern fielen ab.

Bei Tier II wurden mittels eines etwa 6-8 mm Längsschnittes die Bauchwand und das Peritoneum durchtrennt. Ein Stück gewebtes Dacron und ein gebügeltes wurden sodann in das Cavum peritonei eingelegt und die Wunde anschließend geklammert. Dieser Goldhamster starb nach 41 Tagen. Bei der Öffnung fanden sich die Implantate wiederum unverändert und waren von besagter Hülle umgeben.

Dem Tier III wurde subkutan gebügeltes Dacron in den rechten Oberschenkel und gewebtes in den linken implantiert. Zusätzlich legten wir einen etwa erbsengroßen Wattebausch aus Trevira in die Bauchhöhle. Das Tier verendete nach 21 Tagen und wurde sofort seziert. Gewebtes sowie gebügeltes Dacron zeigten sich unverändert; das Watteknötchen war an einigen winzigen Fasern, die herausragten, erkennbar, im übrigen durch und durch organisiert.

Dem Tier IV wurde in den rechten Oberschenkel ein Stück Leinen, in den linken ein Stück Seide in gleicher Weise wie den vorherigen Tieren unter die Haut der Oberschen-

kel geschoben. Das Tier starb nach 22 Tagen.

Dem Tier V implantierten wir in den rechten Oberschenkel Trevirastoff und in den linken Trevirawatte. Es wurde nach 95 Tagen eine letale Athernarkose durchgeführt.

Am 28.6.60 operierten wir Tier VI,VII,VIII und IX. Dabei erfolgte im Oberschenkel die Implantation intramuskulär. Es wurde in die Muskulatur ein etwa 6mm tiefer und ebenso langer.Schnitt gelegt, in den das Implantat hineingeschoben wurde.

Bei Tier VI führten wir die Implantation von Seide im linken Oberschenkel und von gewebtem Dacron in der Bauchhöhle durch. Das Tier wurde nach 93 Tagen eingeschläfert.

Bei Tier VII, dem letzten Goldhamster, erfolgte die Implantation von Trevirawatte im linken Oberschenkel und in die Bauchhöhle. Nach 101 Tagen wurde die Watte herausgenommen.

Dem Tier VIII haben wir Dacron in den rechten Oberschenkel, Trevirawatte in den linken und Seide in die Bauchhöhle eingebracht. Nach 198 Tagen wurden die Stoffe entfernt und histologisch untersucht.

Bei Tier IX verwandten wir zur Einpflanzung Dacron(in den rechten Oberschenkel), Teflon (in den linken) und 2 Trevirablöcke (in die Bauchhöhle). Die Implantate wurden nach 174 Tagen entfernt.

Die restlichen Tiere wurden am 13.7.60 operiert. Dem
Tier X pflanzten wir Zelluloid in den linken Oberschenkel, in die Bauchhöhle Seide und Leinen ein. Die Stoffe verblieben 99 Tage an den Implantationsstellen.

Bei Tier XI nahmen wir eine Implantation von Trevira-

stoff in den rechten Oberschenkel und von Leinen in die Bauchhöhle vor.

Tier XII erhielt Trevirawatte sowohl in den linken Oberschenkel als auch in die Bauchhöhle.

Bei Tier XIII und XIV erfolgte im rechten Oberschenkel die intramuskuläre Einpflanzung von gebügeltem Dacron und im linken die von Leinen. In die Bauchhöhle wurde Zelluloid, bei Tier XIV zusätzlich Seide, gelegt. Bei Tier XII und XIII entfernten wir die Fremdkörper nach 188 Tagen, bei Tier XIV nach 190 Tagen.

Dem Tier XV wurde in den rechten Oberschenkel Teflon, in den linken Leinen und in die Bauchhöhle Dacron eingebracht, dem TierXVI gebügeltes Dacron, Seide und wieder gebügeltes Dacron. Ehe wir die Implantate entfernten, beobachteten wir beide Tiere 199 Tage lang.

Bei Tier XVII nahmen wir die Operation am rechten Oberschenkel unter Verwendung von Dacron und am linken von Trevirastoff vor, bei Tier XVIII von Trevirawatte sowohl im rechten und linken Oberschenkel als auch in der Bauchhöhle. Zwecks Entfernung der Stoffe betäubten wir die Tiere nach 200 Tagen.

Dem Tier XIX wurde Seide in beide Oberschenkel und in die Bauchhöhle implantiert. Es starb nach 15 Tagen.

Dem Tier XX pflanzten wir gebügeltes Dacron in beide Oberschenkel und in die Bauchhöhle ein. Nach 200 Tagen erfolgte die Herausnahme der Kunststoffe.

T a b e l l e:

	Alter der Implantate	Entfernung der Implantate
Operiert am 20.6.60		
Tier I		
Re.Ob.: Teflon		
Li.Ob.: Dacron gebügelt	87 Tage	15.9.60
Tiert II		
Bauchh.: Dacron u. Dacron gebügelt	41 "	1.8.60(+)
Tier III		
Re.Ob.: Dacron gebügelt		
Li.Ob.: Dacron gewebt		
Bauchh.: Trevira-watte	21 "	11.7.60(+)
Tier IV		
Re.Ob.: Leinen		
Li.Ob.: Seide	22 "	12.7.60(+)
Tier V		
Re.Ob.: Trevirastoff		
Li.Ob.: Trevira-watte	95 "	23.9.60
Operiert am 28.6.60		
Tier VI		
Li.Ob.: Seide		
Bauchh.: Dacron gewebt	93 "	29.9.60

Tier VII Li.Ob.:Trevira- watte Bauchh.: "	101 Tage	7.10.60
Tier VIII Re.Ob.:Dacron Li.Ob.:Trevira- watte Bauchh.:Seide	198 Tage	12.1.61
Tier IX Re.Ob.:Dacron Li.Ob.:Teflon Bauchh.:2Trevira- blöcke	174 Tage	19.12.60
Operiert am 13.7.60 Tier X Li.Ob.:Zelluloid Bauchh.:Seide + Leinen	99 Tage	20.10.60
Tier XI Re.Ob.:Trevira- stoff Bauchh.:Leinen	183 Tage	12.1.61
Tier XII Li.Ob.:Trevira- watte Bauchh.: "	188 Tage	17.1.61
Tier XIII Re.Ob.:Dacron ge- bügelt Li.Ob.:Leinen Bauchh.:Zelluloid	188 Tage	17.1.61

Tier XIV Re.Ob.:Dacron gebügelt Li.Ob.:Leinen Bauchh.:Seide + Zelluloid	190 Tage	19.1.61
Tier XV Re.Ob.:Teflon Li.Ob.:Leinen Bauchh.:Dacron	199 Tage	19.1.61
Tier XVI Re.Ob.:Dacron gebügelt Li.Ob.:Seide Bauchh.:Dacron gebügelt	199 Tage	19.1.61
Tier XVII Re.Ob.:Dacron gewebt Li.Ob.:Trevirastoff	200 Tage	20.1.61
Tier XVIII Re.Ob.:Trevirawatte Li.Ob.: " Bauchh.: "	200 Tage	20.1.61
TierXIX Re.Ob.:Seide Li.Ob.: " Bauchh.: "	15 Tage	26.7.60(+)
Tier XX Re.Ob.:Dacron gebügelt Li.Ob.: " Bauchh.: "	200 Tage	20.1.61

Es sollen nun, bevor wir unsere histologischen Befunde erläutern, die von uns implantierten Stoffe im Speziellen besprochen werden, um das unterschiedliche Verhalten von Kunststoffen(Beständigkeit im Gewebe) und Naturstoffen (Abbau im Gewebe) begründen zu können.

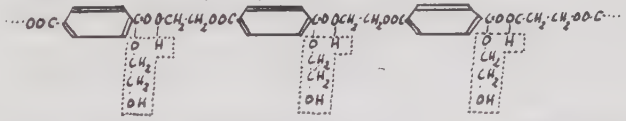
1). Teflon (Fluon, Hostaflon TF)=Polytetrafluoräthylen. Es wird durch Polymerisation von Tetrafluoräthylen gewonnen (MEYER, MARK). Die monomeren Grundmoleküle aus Tetrafluoräthylen werden zu Molekülfäden ohne Abspaltungsvorgänge verkettet.Die so entstehende Kette besteht also nur aus denselben Gliedern und ist dem Polyäthylen ähnlich $\cdots CH_2-[CH_2]_n-CH_2\cdots$), von dem es sich dadurch unterscheidet, daß alle Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind (WANDEBERG):$\cdots CF_2-[CF_2]_n-CF_2\cdots$
Polytetrafluoräthylen ist mikrokristallin und außer in Fluor und Chlortrifluorid in keinem Lösungsmittel unterhalb 320°C löslich oder quellbar. Nur geschmolzene Alkalimetalle(Ca und Na) greifen es an.
Bei 325°C wird Teflon amorph und ist bis zur Zersetzung bei etwa 450°C nicht thermoplastisch verarbeitbar, da es selbst im aufgetauten Zustand noch Bündel aus Molekülfadenteilen enthält, in denen die Fadenstücke durch Kristallisationskräfte längs nebeneinander zusammengehalten werden. Deshalb wird zur Herstellung von Fasern eine Pulvermasse verpreßt und oberhalb des Umwandlungspunktes von 325°C langsam abgekühlt, wobei ein Gefüge hoher Kristallinität entsteht. Ein ganz amorpher Faden würde bei Belastung langsam fließen, während kristalline Anteile dies weitgehend verhindern können(Hoechst A.G.). Teflon wirkt adhäsionsverhindernd, was bedeutet, daß andere, normalerweise klebrige Stoffe nicht an ihm haften bleiben. Der Reibungskoeffizient ist sehr klein; Teflon auf Teflon entspricht „der Reibung eines Eisblockes auf Eis" (WANDEBERG).

Die glatte Oberfläche des Teflon bringen C.W. BUNN und Mitarbeiter mit der Erwägung, daß

alle Molekülketten auf ungefähr gleicher Höhe enden könnten, in Zusammenhang.

2). Dacron(Terylen,Trevira,Diolen)=Polyäthylenterephthalat.

Dacron entsteht durch Polykondensation aus Äthylenglykol und Terephthalsäure. Es ist ein Polyester, worunter man eine Substanz versteht, die durch den mehrfach wiederholten Ablauf der Esterbildung entsteht. Die Polykondensation erfolgt bei ca.270°-280°C. Dabei vereinigen sich die kurzen Moleküle des Terephthalsäurediglykolesters zu Kettenmolekülen unter Abspaltung von Äthylenglykol,und es entsteht das Polyäthylenterephthalat:



Nach einigen Stunden erhält man dann eine zähflüssige, gut spinnbare Masse.Beim Spinnprozeß liegen nach Verlassen der Düse die Makromoleküle in den Schmelzfäden noch wirr durcheinander (gummielastischer Zustand). Durch das Ausziehen der Schmelzfäden werden die Molekülketten geordnet, aber es legen sich nicht alle Makromoleküle parallel nebeneinander; der Faden ist erst „vororientiert". Die endgültige Orientierung erfolgt durch den späteren Streckprozeß. Durch diesen werden die charakteristischen Eigenschaften der Faser erst voll entwickelt: der Faden wird bei 75°C(Einfriertemperatur) um das 3-4fache seiner Länge gedehnt. Dabei sollen sich die benachbarten Fadenmoleküle so lange nebeneinander verschieben, bis sich ihre Benzolkerne flach aufeinanderlegen und bei einem Abstand von ca 0,26 mμ voneinander starke Kräfte entfalten(GLANZSTOFF-Fabriken A.G.).

Dacron ist gegen die meisten Mineralsäuren resistent. Von leichten Alkalien wird es nicht, von stärkeren teilweise bei Zimmertemperatur angegriffen. Es löst sich in kochendenAlkalien, einigen Phenolderivaten und in konzentrierter Schwefelsäure (FOURNÉ).

Außer den besprochenen Kunststoffen erfolgte eine Implantation von Stoffen aus Naturfasern pflanzlichen (Zellulose in Form von Leinen und eine Zellulosetrinitratverbindung, das Zelluloid) und tierischen (Seide und Wolle) Ursprunges.

1).Leinen:
Die Stengelfasern des Flachses, aus denen Leinen gewonnen wird, sind aus Zellulose aufgebaut. Sie bilden einen aus konzentrischen Zylinderschichten geformten Hohlzylinder mit kleinem Lumen (SPONSLER,DORE).
Die Faserwand besteht aus Fibrillen und diese wiederum aus Mikrofibrillen. Die Mikrofibrillen gliedern sich in Kristallitstränge und diese schließlich in die Zellulosekettenmoleküle(GLANZSTOFF-Fabriken A.G.).

Wie auch bei den synthetischen Polymeren hängen hier die physikalischen Eigenschaften von der Kettenlänge ab. So sind aus zwei, drei und vier Resten der Glukose bestehende Verbindungen Cellobiose, Cellotriose und Cellotetraose in Wasser löslich; Ketten von etwa zehn bis zwanzig Glukoseresten lösen sich in Wasser nicht mehr, wohl aber in verdünnten Alkalien; längere Ketten sind auch in Alkali unlöslich. Außerdem nimmt mit steigender Kettenlänge die Festigkeit der Fasern zu (MEYER,MARK).Es kommen in der Faser sicher auch kürzere alkalilösliche Ketten vor.

Bei der Reinigung der Zellulose ist es fast unmöglich, mit den scharfen Reagenzien nur die Begleitstoffe zu entfernen; die Zellulose wird dabei zumindest an der Oberfläche angegriffen(MEYER,MARK).

Die Hauptvalenzketten der Zellulose sind durch starke Wasserstoffbindungen zwischen den Hydroxylen 6 und 2 miteinander zu Netzen verbunden. Neben diesen gut geordneten kristallinen Bereichen sind auch weniger gut geordnete amorphe Bezirke vorhanden (MEYER,MARK). Diese amorphen Lockerstellen liegen in den verschiedenen Nachbarbündeln genau nebeneinander, also sowohl in der Fibrille wie in

der Mikrofibrille und im Kristallitstrang. Sie bilden insgesamt ein feines Kanälchen, das die Faserwand vom Lumen bis zur Außenhaut quer durchzieht. Es steht im Dienste des Nahrungstransportes der Faser und wird vom Chemiker als Eindringweg für zelluloselösende Chemikalien benutzt.

Legt man Zellulose in Wasser, weiten sich die Lockerstellen und werden zu wassergefüllten Hohlräumen. Dieses Hohlraumsystem konnte von FREY-WYSSLING,KRATKY und SCHLOSZBERGER durch Einlagerung von Gold- und Silberkristallen von 10-100 Å Durchmesser nachgewiesen werden. In der trockenen Faser ist dieses Hohlraumsystem nicht vorhanden.

Bei der feuchten Faser, die also wassergefüllte Hohlräume enthält, sind zwei verschiedene Reaktionen möglich: Einmal die intermicellaren Reaktionen, die sich nur an der Oberfläche der Kristallite abspielen, ohne das Gitter zu verändern und zum anderen die intramicellaren Reaktionen, die sich zusätzlich im Gitter abspielen (J.R. KATZ).

Bei den intermicellaren Reaktionen handelt es sich um eine Absättigung von an der Oberfläche der Kristallite liegenden Gruppen. MEYER und MARK vermuten, daß die Zellulosehydroxyle amphoterer Natur sind und also je nach dem Reagenz in Kationen oder Anionen übergehen können. So kommt es bei der Aufnahme zahlreicher Elektrolyte zu einer starken Aufquellung („begrenzte Quellung") durch Lithium-,Kalzium- und Zinkhalogenide, Alkalien,organische Basen und stickstoffhaltige Basen. Die intramicellaren Reaktionen bedingen eine Aufnahme der Reagenzien in das Gitter und führen damit zur „ unbegrenzten Quellung ", zur Auflösung, wobei allerdings die Faserstruktur erhalten bleibt (flüssiges Ammoniak, wässrige Lösungen von Äthylendiamin und Hydrazin, wenn sie in genügend hoher Konzentration vorliegen).

Sollen die Zellulosemoleküle abgebaut werden, so ist eine Reaktion mit starken Säuren notwendig.

Verdünnte Säuren treten weder in die inter-

micellaren Räume noch in die Micelle selbst wesentlich ein. Es werden nur an der Oberfläche Bindungen hydrolysiert und kleine Stücke abgesprengt, die dann in Glukose übergehen (MEYER,MARK).
Aber auch der Luftsauerstoff gelangt leicht an die Lockerstellen und löst die Sauerstoffbrücken. So sind etwa 4 Atome Sauerstoff notwendig, um eine Zellulosekette ungefähr auf die Hälfte abzubauen (STAUDINGER).

2). Zelluloid:
Zelluloid ist der älteste thermoplastische Kunststoff; es wird aus Zellulosetrinitrat mit etwa 11% Stickstoff und 40% Kampfer als Weichmacher hergestellt(WANDEBERG). Unter Beibehaltung der Faserstruktur des Zellulosetrinitrats tritt Kampfer in das Gitter der Zelluloseverbindung ein (MEYER,MARK). Dadurch werden die Kohäsionskräfte zwischen den Makromolekülen herabgesetzt, was bedeutet, daß durch eine „unbegrenzte Quellung" ein Produkt mit geringer Kristallisation entsteht, das sich bei 70°-80°C thermoplastisch verformen läßt.

3). Seide:
Der Seidenfaden, der von der Raupe Bombyx mori gesponnen wird, besteht aus dem wasserunlöslichen, sehr festen, faserigen Fibroin und dem Sericin, dem Seidenleim, der die Fäden verklebt und durch Abkochen mit Seifenwasser entfernt wird. Das Molekulargewicht und die Konstitution des Fibroins sind noch nicht vollkommen bekannt. Es enthält reichlich Aminosäuren wie Glycin, Alanin, Leucin, Serin, Phenylalanin, Tyrosin, Arginin, Lysin, Histidin, Prolin und andere (BERGMANN,NIEMANN).
MEYER und MARK vermuten, daß lange Polypeptidketten die Faser durchziehen und Kristallite bilden, die gegenüber Quellmitteln recht widerstandsfähig sind. Es dringen sowohl Farbstoffe und Säuren in die Eiweißfaser ein, aber sie verändern das Gitter nicht. Zur Lösung der Faser kommt es erst bei Gegenwart von konzentrierten Säuren.

Es besteht eine Verwandtschaft zwischen den kollagenen Fasern des Bindegewebes und der Seide, denn bei Einwirken von Alkali geht das Protein des Kollagen in das der Seidenform über (MEYER,MARK).

4). Wolle:
Wolle enthält sehr viel Aminosäuren wie Cystin, Arginin, Leucin, Glutaminsäure, Prolin, Alanin, Tyrosin und Tryptophan(MEYER,MARK). Es wird angenommen, daß die Peptidketten durch S-S-Brücken miteinander vernetzt sind (ASTBURY).
Morphologisch werden in der Wolle drei Schichten unterschieden, die Kutikula, die Rindenschicht und die Markschicht. Die Rindenschicht bildet die Hauptmasse der Faser und besitzt wie alle vorher besprochenen makromolekularen Stoffe eine Orientierung (ASTBURY).
Die Keratinsubstanzen der Wolle sind in allen Lösungsmitteln unlöslich; sie nehmen große Mengen Wasser auf, das an bestimmte Gruppen der Keratinketten fixiert wird. In Lösungen schwacher Säuren quillt Wolle mit zunehmender Säurekonzentration (MEYER,MARK). Die minimale Quellung („begrenzte") liegt bei pH 5-7. Mit zunehmender Alkalität steigt die Quellung ebenfalls. Bei mäßigen alkalischen pH-Werten wird sie durch Hydrolyse des Keratins überlagert, was eine Abnahme der Festigkeit zur Folge hat (MEYER, MARK). Hierbei werden die S-S-Brücken unter Bildung von SH-Gruppen gespalten, und die Wolle wird gummielastisch.

Diese Ausführungen über den Chemismus der verwandten Stoffe sollen bei der nun folgenden Besprechung der histologischen Befunde den Unterschied der Gewebsreaktion bei Kunststoffimplantat einerseits und Naturstoffimplantat andererseits erläutern helfen.
Es war auch deshalb notwendig, auf die Zusammensetzung der modernen Hochpolymeren einzugehen, weil ihr träges Verhalten im Gewebe unter Umständen chemisch-physikalisch begründet werden kann.

Histologische Befunde nach kurzer und langer Verweildauer

Tier I :

Das unter die Haut verbrachte Dacrongewebe zeigt nach 87 Tagen teilweise eine gute zellige Abgrenzung. Seine verhältnismäßig feinen Fasern werden an den Stellen lockeren Gefüges von eingesprossenen mesenchymalen Zellen durchsetzt, während die glatten, gebügelten Partien eine geradlinig-glatte Begrenzung der zum Teil schon bindegewebigen mesenchymalen Demarkation zeigen. Das Material wird im ganzen vom Reaktionsgewebe eingeschlossen und erlaubt wegen seiner geweblichen Dichte keine gröbere Septierung.

An einer weiteren Stelle findet sich eine großflächige Gewebsnekrose, die von einem dichten Saum von Leukozyten und zelligem Granulationsgewebe begrenzt wird. In diesem sind auch zahlreiche Schaumzellen zu erkennen. Das eigentliche Fremdmaterial ist an dieser Stelle offenbar sequestriert und nach außen ausgestoßen.

Das Teflonmaterial liegt an der Grenze zwischen Unterhautfettgewebe und Muskulatur. Es besteht aus wesentlich breiteren und grob gewebten Fasern, die infolge größerer Maschenbreite das Eindringen mesenchymaler Reaktionszellen erlauben. Dadurch kommt eine bessere Septierung und Organisation des Kunststoffes durch die Zellreaktion zustande. Zahlreiche kleine Faserbündel sind völlig von histiozytären Wanderzellen, Makrophagen und Bindegewebszellen eingeschlossen und vom übrigen Material abgetrennt. Riesenzellen treten verhältnismäßig spärlich auf. Man gewinnt den Eindruck, daß das Fremdgewebe von körpereigenen Zellverbänden als völlig inerter Stoff organisiert und in den Gewebsverband einbezogen wird.

Tier II:

Bei diesem Tier wurde Dacrongewebe in gebügelter und ungebügelter Form operativ in die Bauchhöhle gebracht und 41 Tage lang in dieser belassen.
Bei der Obduktion findet man es fest verhaftet an der Leberoberfläche. Es ist von einem zarten Saum zellarmen Bindegewebes umschlossen und fest mit der Leberoberfläche verlötet. In die nicht gebügelten Dacronteile, die sich durch regelmäßigen Maschenaufbau zu erkennen geben, sind organisierende Zellen in schmalen, zarten Septen eingewandert. An der Reaktion sind vornehmlich Fibroblasten, nur einige spärliche Riesenzellen und so gut wie keine Leukozyten beteiligt.

Tier III:

Die in die Oberschenkel einverleibten Stückchen gewebten und gebügelten Dacrons sind verhältnismäßig reizlos eingeheilt.Sie sind kaum von Zellen durchdrungen, sondern scharf von einer gleichmäßigen Bindegewebslage eingekapselt. Dies gilt besonders für das glatte, an Lücken arme, gebügelte Dacrongewebe. Das ungebügelte ist lockerer strukturiert und stärker mit dem reagierenden Körpergewebe verfilzt.

Die Trevirawatte zeigt eine äußerst bemerkenswerte Reaktion. Sie hat nach 21 Tagen in der Bauchhöhle eine allgemein starke fibrinoide und zellige Durchtränkung erfahren, wobei das Fibrin sichtlich in Hyalinisierung und bindegewebige Organisation übergeht. Die zwischen den Trevirawattefasern gelegenen weiten Zwischenräume sind von einem gleichmäßigen lockeren Faserfibrin und Bindegewebe angefüllt. Leukozyten spielen bei dieser Reaktion keine Rolle. Nur ganz gelegentlich treten mehrkernige Riesenzellen auf. Die Wattefasern sind in der starken mesenchymalen Reaktion fast verschwunden. Ihre tatsächliche Dichte tritt erst bei Betrachtung in polarisiertem Licht zutage. Am Rande des

organisierten Wattebausches wird Pankreasgewebe angetroffen, so daß die Lagerung des Materials in der Bursa omentalis vermutet werden konnte.

Tier IV:

Die in die Muskulatur der Oberschenkel verbrachten Leinen- und Seidengewebsstückchen zeigen nach 22 Tagen eine recht gute Einheilung. Sie sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben und teilweise auch von proliferierenden Entzündungszellen durchdrungen. Eine leukozytäre Reaktion ist nach dieser Zeit nicht mehr erkennbar. Das Leinen - und Seidenmaterial ist gut voneinander abzugrenzen und scheint im übrigen weit besser resorbierbar zu sein als die Kunststoffe Dacron,Teflon und Trevira. Die Einheilung geschieht sozusagen „unauffällig". Die Einzelfasern beider Stoffe wirken stärker aufgesplittert und sind vielfach von Riesenzellen eingeschlossen, ja sogar innerhalb von Riesenzellen gelagert. Ferner zeigt sich, daß Leinenfasern hohl sind. In ihrem Zentralkanal liegen vielfach Erythrozyten.

Tier V:

95 Tage nach Implantation eines Trevirawattebausches in den linken und eines Trevirastoffetzens in den rechten Oberschenkel zeigt sich eine beinahe abgeschlossene Organisation und Reaktion. Der Trevirastoff liegt an der Grenze zwischen Fett- und Muskelgewebe und zeigt eine randständige, feste Verlötung mit Mesenchymzellen, die in schmalen Septen auch in ihn eingedrungen sind. Die einzelnen Faserbestandteile, nämlich Trevira und Wolle (Abb.4), sind histologisch mühelos voneinander zu unterscheiden. Trevirafasern sind weit, zahlreich und besser erhalten geblieben, während die Wollfasern den verdauenden Fermenten der Mesenchymzellen in größerem Umfang zum Opfer gefallen sind. Hierdurch scheint das Gefüge des Stoffes stärker aufgelockert zu sein, so daß eine

weit stärkere Fragmentierung und Septierung des Fremdmaterials zustandegekommen ist. Zahlreiche Fasern der Trevirasubstánz sind besonders an den Randpartien durch umhüllende Mesenchymzellen völlig von den übrigen Fasern isoliert. Hier treten sehr zahlreiche Fremdkörperriesenzellen auf. Die Trevirafasern zeigen eine starke Doppelbrechung im polarisierten Licht, während die Reste der Wollfasern dies nur in sehr schwachem Umfang tun. Im übrigen sind die Wollfasern schwach mit Eosin anfärbbar, während die Trevirafasern keinen Farbstoff annehmen.
Der Trevirawattebausch zeigt ein ähnliches Verhalten wie das beim Tier III in die Bauchhöhle verbrachte Wattematerial. Nur ist die Bindegewebsproliferation in den Zwischenräumen zwischen den Wattefasern entsprechend der längeren Zeit ungleich viel stärker. Man gewinnt den Eindruck einer subkutan gelegenen, rundlich abgegrenzten Narbe, in der in weiten Abständen verstreut Längs-, Schräg-,und Querschnitte von Kunststoffasern liegen. Riesenzellreaktionen sind auffällig wenig vorhanden, Leukozyten praktisch gar nicht. So entsteht der Eindruck eines geweblichen Gleichgewichtes bzw. relativer geweblicher Ruhe mit nur Resten äußerst langsam fortschreitender Organisationsvorgänge.

Tier VI:

Die Unterschiede zwischen natürlichem (Seide) und künstlichem(Dacron) Material lassen sich an diesem Tier besonders gut darstellen (nach Ablauf von 93 Tagen). Die zopfartig geflochtene Seide zeigt eine zellige, dem Faserverlauf folgende reaktive Infiltration mit vielfachen zellulären Resorptionserscheinungen, Faserabbrüchen (Abb.7), mit anderen Worten eine lebhafte „Verdauungstätigkeit" der Mesenchymzellen. Vielfach sind Seidenpartikel als intrazellu-

läre Partikel nachzuweisen (Abb.8).

Demgegenüber verhält sich das gewebte Dacron weit stabiler. Seine Fasern werden zwar auch im Randgebiet der Gewebsplatte von dichten Reaktionszellen umgeben, wobei auch Riesenzellen auftreten; jedoch gewinnt man nicht den Eindruck, daß die Fasern substantiell tatsächlich vermindert würden. Die Faserausläufer werden sozusagen von Zellen eingekreist aber nicht aufgelöst. Die gewebliche Gitterstruktur erlaubt dabei ein verhältnismäßig müheloses Eindringen der Zellen in die Kunststoffmaschen. Somit wird das Material fast in den Gewebsverband einbezogen, ohne daß sich Zeichen einer Sequestrierung fänden. Histiozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und mehrkernige Riesenzellen bilden das Organisationsgewebe.

Tier VII:

Wie schon in der Bauchhöhle so findet sich auch in den Oberschenkelweichteilen eine sehr bindegewebsreiche Organisation der einverleibten Trevirawatte. Nach 101 Tage langer Lagerung findet sich allerdings kein Fibrin mehr zwischen den Einzelfasern, sondern ein ziemlich gleichmäßiges, gelegentlich von Lymphozyten und Plasmazellen infiltriertes Bindegewebe. Auffällig ist jedoch die im Vergleich zur Bauchhöhlenimplantation sehr viel stärkere Aktivität von Fremdkörperriesenzellen. Diese lagern sich fast regelmäßig zu mehreren Einheiten um die Kunststoffasern herum und schließen sie ein. Man gewinnt jedoch nicht den Eindruck, daß es ihnen gelänge, die Fasern substantiell tatsächlich aufzulösen. Dieser Eindruck ist nach über 3-monatiger zurückliegender Implantation durchaus bemerkenswert.

Tier VIII:

Nach über 6-monatigem Liegen im Gewebe(198 Tage) zeigen Dacron, Trevirawatte und Seide ein sehr unter-

schiedliches Verhalten. Während das Seidenmaterial noch immer recht lebhafte Abbauvorgänge und einen substantiellen Faserschwund erkennen läßt, zeigt das Dacronmaterial eine sozusagen komplette Einheilung. Im Gegensatz zum Seidenmaterial sind die Randsäume und inneren Gewebsmaschen des Dacrongeflechtes keine Rundzellen mehr; an ihm sind fast nur Bindegewebszellen sichtbar, die in den Randabschnitten von spärlichen Riesenzellen ergänzt werden. Diese gruppieren sich vornehmlich um die Faserenden.

Die Trevirawatte bietet durch freistehende, weiträumig locker angeordnete Fasern einen offenbar ganz besonders starken Anreiz für Riesenzellbildung; diese sind äußerst häufig anzutreffen. Sie bilden durch Konfluenz entstandene, den Kunstfaserquerschnitt völlig umschließende Funktionseinheiten mit bis zu 20-30 Kernen. Trotzdem ist das Fasermaterial hinsichtlich der Faserbreite quantitativ nicht weniger geworden. Die Kunstfaserquerschnitte liegen fast sämtlich in einem von Riesenzellen umschlossenen und teilweise endothelial ausgekleideten Hohlraum, der vielfach weit größer ist als dem Faserquerschnitt entspräche. Vermutlich bildet der freie Raum den Spielraum der Faser, den sie sich infolge der Bewegung des Tieres um das abgrenzende Granulationsgewebe bewahrt hat.

Tier IX:

Nach 174 Tagen hat sich sowohl um das Teflon- als auch um das Dacrongewebe eine noch recht lebhafte, jedoch schon sehr bindegewebsreiche Granulation mit vielen Riesenzellen erhalten. Dieses Tier zeigt jedoch besonders eindrucksvoll, welche Bedeutung der Eigenstruktur des incorporierten Fremdmaterials zukommt. Die in die Bauchhöhle einverleibten Trevirablöcke, die aus 5×5×3mm großen Würfeln mit völlig glatten Kanten bestanden, sind von einer glatten, bindegewebigen Membran abgekapselt, in der ledig-

lich Fibrozyten, Fibroblasten und einige spärliche Lymphozyten nachzuweisen sind. Das Bindegewebe ist vielfach schon kollagenisiert. Riesenzellen sind praktisch überhaupt nicht vorhanden. Da es sich chemisch um dieselbe Substanz handelt, scheint dem Faktor der Angriffsoberfläche für die Entstehung von Fremdkörperriesenzellen eine besondere Bedeutung zuzukommen.

Tier X:

Ähnlich wie die Trevirablöcke im Tier IX zeigt auch das Zelluloidimplantat des Tieres X eine völlig glatte, fibröse Einkapslung ohne nennenswerte rundzellige Reaktionen. Die kollagene Faserkapsel ist schmal und gleichmäßig entwickelt, völlig der glatten Oberfläche des Implantates entsprechend.

Die am gleichen Tier eingepflanzten und 99 Tage verbliebenen Seiden- und Leinenläppchen ermöglichen wegen ihrer fast parallelen Lagerung einen guten Vergleich der an ihnen erfolgenden geweblichen Reaktionen. In beiden Teilen sind noch zahlreiche zellige Granulationen mit Riesenzellbildungen erkennbar. Beide werden langsam aber erfolgreich angegriffen und aufgelöst, wodurch die auch noch nach 99 Tagen lebhafte Gewebsreaktion erklärt wird.

Tier XI:

Auch nach 183 Tagen ist die zellige Reaktion um das implantierte Leinengewebe noch keineswegs zur Ruhe gekommen. Die Leinenfasern scheinen sich weitgehend aufgelöst zu haben, wie zahlreiche Bruchstücke und amorphe Fasertrümmer beweisen. Demzufolge ist die Tätigkeit resorptiver Riesenzellen im abgrenzenden Bindegewebssaum noch recht lebhaft.

Demgegenüber ist das Treviragewebe in der Oberschenkelmuskulatur reaktionsarm eingeheilt. Der Erhaltungszustand der Trevirafasern ist unverändert, während die Wollfasern deutliche Zerfallserscheinungen zeigen.

Tier XII:

Das sehr oberflächlich unter die Haut des linken Ober-

schenkels implantierte Stück Trevirawatte zeigte noch nach 188 Tagen eine starke eitrige Entzündung mit Fistelbildung zur Oberfläche. Zwar waren die einzelnen Trevirafasern von einem Bindegewebsfilz umgeben; jedoch spielte daneben eine vergleichsweise noch sehr starke leukozytäre und plasmazelluläre, entzündliche Infiltration eine wichtige Rolle. Es handelt sich somit um eine „gestörte" Einheilung per sekundam. Hierbei ist es sehr bemerkenswert, daß die dichte Durchdringung des Trevirafasernetzes durch Bindegewebszellen eine einfache Sequestration mit Abstoßung nach außen offenbar unmöglich macht. Das Plattenepithel der Haut ist im vorliegenden Versuchsobjekt von einer stark leukozytenreichen Entzündung und auch von der Trevirawatte selbst durchbrochen. Eine Reibung kann indessen nicht erfolgen, weil die Trevirawatte wegen ihrer bindegewebigen Verankerung und Verflechtung mit dem Gewebe nicht abgestoßen werden kann. Somit kann sich die einerseits erwünschte Einheilung eines Kunststoffasergeflechtes bei eingetretener Sekundärinfektion für den Heilungsablauf sehr verzögernd und nachteilig auswirken. Glatt begrenzte, nicht mit dem Gewebe verhaftete Fremdkörper wären mühelos durch die Hautulceration herausgeeitert. Im krassen Gegensatz hierzu steht die blande Einheilung des Trevirawattebausches in das Peritoneum. Man erkennt ein zellarmes Narbengewebe mit nur am Rande auftretenden spärlichen Riesenzellen, welches in geflechtförmiger Struktur die Kunststoffasern durchsetzt. Der Wattebausch ist sozusagen zu einem narbig-fibrösen Knötchen umgewandelt, in dem die Kunststoffasern ziemlich reaktionslos eingebettet liegen. Bemerkenswerterweise sind die zelligen Reaktionen in den äußeren Randgebieten grundsätzlich stärker ausgeprägt als im Innern des Prozesses (Abb.15).

Tier XIII:
Der rechte Oberschenkel zeigt die Verhältnisse nach

Implantation eines einseitig gebügelten Dacronmaterials nach 188 Tagen. Durch das Bügeln vor der Implantation wurde eine glatte Oberfläche des Fremdkörpermaterials erstrebt und erreicht. So sieht man eine unterschiedliche Reaktion an den beiden Seiten des Implantates; während die scharf begrenzte, glatte, gebügelte Seite der Dacronplatte eine schmale, nur 2-3schichtige bindegewebige Demarkierung zeigt, wird das aufgelockerte, faserig strukturierte Relief der Gegenseite in der bereits bekannten Weise von einwandernden Reaktionszellen durchdrungen. Die Haftung des Materials im und mit dem natürlichen Gewebe ist sehr unterschiedlich, demzufolge auch die Stärke der zelligen Reaktion an sich, einschließlich der Aktivität von Riesenzellen. Der implantierte Leinenstoff im linken Oberschenkel ist scharf demarkiert, aber noch keineswegs endgültig stabilisiert. Es besteht noch immer eine recht lebhafte riesenzellige Abbaureaktion in den Randpartien. Das Zelluloidstück in der Bauchhöhle ist lediglich von einem schmalen Saum lockeren Bindegewebes umgeben, flach der Peritonealfläche angelagert, im übrigen unverändert. In seiner Umgebung besteht keinerlei Riesenzellreaktion.

Tier XIV:

Das in den linken Oberschenkel implantierte Leinen zeigt eine ungemein starke leukozytäre Durchtränkung der Fasern und ihrer unmittelbaren Umgebung, während der gesamte Entzündungskomplex von einer derben bindegewebigen Kapsel umhüllt wird. So stellt sich das typische Bild eines Abszesses dar, in dessen Innerem sich Fragmente von Leinenfasern und in dessen Kapsel sich zahlreiche resorptive Riesenzellen sowie Schaumzellen finden. Eine derartige starke leukozytäre Einschmelzung war bei Kunststoffasern, die im Gegensatz zum Leinen nicht zum Zerfall neigen, niemals gefunden

worden.

Das gebügelte Dacron im rechten Oberschenkel des Tieres zeigte im wesentlichen übereinstimmende Reaktionen mit dem Tier XIII.
Das Bauchhöhlenimplantat, das 190 Tage lag, bestand aus Seidenstoff und einer Zelluloidplatte. Die Lage der Zelluloidplatte wurde durch eine rechteckige Lücke in einem hyalinen Bindegewebssaum identifiziert. Die Form der Zelluloidplatte war deutlich ausgespart, die Abgrenzung scharf und glattrandig. Im Gegensatz hierzu bildete das Seidengewebe ein girlandenförmiges Netz blaß-eosinophiler Fasern, welches von dichten Fibrozyten begleitet wurde. Herdförmig traten auch Lymphozyteninfiltrate auf. Riesenzellreaktionen waren nicht sehr umfangreich vorhanden, jedoch an den ausgefransten Enden häufiger vertreten als im Verlauf der Faserzüge selbst.

Tier XV:

Die verhältnismäßig groben, fast sperrigen Teflonfasern werden nach 199 Tagen zwar relativ gut eingebaut im Gewebe vorgefunden, jedoch gelingt es dem Organismus nur schwer, die groben Fasern in einen Gewebsverband einigermaßen fest und unbeweglich einzubeziehen. Ihre im Vergleich zur Trevirawatte weit dichtere Lagerung erschwert im übrigen ihre Organisation erheblich. Nur in den Randpartien finden sich Einzelfasern der Teflonsubstanz, die von einem breiten Schwielenmantel umgeben werden, der die 4-5fache Stärke ihres eigenen Kalibers besitzt. Die zarteren Dacronfasern dagegen, die auch weitmaschiger geflochten sind, erlauben eine weit bessere Einbeziehung in das Organisationsgewebe. Die Leinenimplantate hingegen zeichnen sich auch hier wiederum durch eine ungemein starke Neigung zur Abszedierung aus, eine Tatsache, die sicherlich auf ihren stärkeren Zerfall und auf die damit verbundene Freisetzung leukotaktisch wirksamer Substanzen zurückzu-

führen ist.

Tier XVI:

Gebügeltes Dacron, das dem Versuchstier in die Bauchhöhle und in den rechten Oberschenkel implantiert worden war und dort 199 Tage gelegen hatte, ist zwar einigermaßen gut eingeheilt, jedoch eher abgekapselt als in den Gewebsverband einbezogen. Man erkennt im histologischen Querschnitt die gleichmäßig glatte Seite der gebügelten Fläche, an der die Kunststoffasern durch die Vorbehandlung zu einer homogenen, lückenlosen und porenfreien Fläche konfluiert sind. Dieser Fläche liegt eine bindegewebige Membran mit parallel ausgerichteten kollagenen Fasern an. Wanderzellen, Riesenzellen, Leukozyten fehlen.
Die nicht geglättete Seite hingegen läßt eine regelmäßige, netzförmige Durchdringung des künstlichen Gewebes mit zahlreichen,Riesenzellen erkennen. Man gewinnt somit fast den Eindruck, als sei auch die Entstehung von Riesenzellen an bestimmte strukturelle Vorbedingungen gebunden, da sie an glatten Flächen nicht oder nur sehr selten entwickelt werden. Möglicherweise bildet das zellige Umschließen kleinerer Fremdkörper, wie es sich um eine Einzelfaser abspielt, für die teilnehmenden Histiozyten den eigentlichen Reiz zur riesenzelligen Umgestaltung.
Das Seidenpräparat im linken Oberschenkel ist durch seine zopfartige, gewellte Struktur des Faserverlaufes kenntlich. Die Fasern sind nach 199 Tagen noch keineswegs so weitgehend zerstört wie man es für ein Naturprodukt vielleicht erwarten könnte. Das Material läßt sich mit dem Zustand der Kunststoffasern nach gleich langer Gewebseinwirkung fast gleichsetzen. Starke bindegewebige und riesenzellige Reaktionen bei sehr geringfügiger Rundzellenbeteiligung kennzeichnen die Situation. Das Material ist ziemlich engmaschig gewebt und daher nur schwer von den Zellen zu durch-

dringen. Nur an den ausgefransten Endstücken ist die zellige Durchdringung der Räume zwischen den Fasern stärker.

Tier XVII:

Das gestrickte Dacronmaterial im Oberschenkel unterscheidet sich vom Trevirastoff des anderen Oberschenkels nach 200-tägigem Liegen dadurch, daß das Treviramaterial durch den Zerfall des Wollanteiles wesentlich grobmaschiger geworden ist und daher eine breite und gleichmäßigere gewebliche Organisation erlaubte. Beide Substanzen liegen in einem breiten Bindegewebsmantel eingehüllt. Ihre freien Faserenden sind reaktionslos und fest in einem bindegewebigen Schwielengewebe verankert.

Tier XVIII:

Trevirawatte, die keine Wollanteile enthält (im Gegensatz zum Trevirastoff), zeigt an allen drei Implantationsstellen nach Ablauf von 200 Tagen eine weitgehende Organisation, die im Bereich der Bauchhöhle noch stärker fortgeschritten ist als im Weichteilgewebe der Oberschenkel. Der raschen Organisation in der Bauchhöhle scheint die rasch einsetzende Fibrinausschwitzung aus dem Peritoneum und die fibrinöse Durchtränkung des Wattebausches sehr entgegenzukommen. Das Fibrin wird später hyalinisiert und durch rasch wucherndes Bindegewebe und Gefäßproliferationen organisiert. So kommt es, daß man breite, kernarme Bindegewebsgeflechte mit locker eingestreuten Querschnitten von Kunststoffasern findet. An einer Stelle des Organisationsgewebes ist der bemerkenswerte Befund einer osteoiden Umwandlung mit beginnender Verkalkung zu sehen.

Tier XIX:

Kurzfristige Versuche mit 15-tägiger Seidenimplantation zeigen, daß bei diesem Material ganz im Gegensatz zu den Kunststoffgeflechten zunächst eine ganz erhebliche und

in allen Orten nachweisbare leukozytäre Reaktion ausgelöst wird, die zu einer leukozytären Abgrenzung und Durchtränkung des Implantates mit Gefahr der Sequestrierung führt.
Die Ähnlichkeit der späteren Einheilung zwischen Dacron- und Seidenmaterial entspricht somit keineswegs gleichartigen Anfangsphasen nach der Gewebseinpflanzung.
Die von dem Seidenstoff hervorgerufenen Reaktionen haben vorwiegend exsudativen Charakter und gehen erst später (bei ausbleibender Sequestrierung) in Organisation über. Kunststoffasern hingegen haben bei steriler Einverleibung schon anfänglich die Eigenschaft, eine verhältnismäßig geringe exsudative, jedoch stärkere produktive Gewebsreaktion auszulösen.

Tier XX:

Zur Kontrolle der an dem Tier XVI,XIV und XIII erhobenen Befunde wurden einem weiteren Tier gebügelte Dacronplatten implantiert und nach 200-tätigem Liegen histologisch untersucht. Einer reaktionsarmen, mehr demarkierenden als infiltrierenden, vorwiegend bindegewebigen Abkapselung der glatten Kunststoffläche steht eine deutlich zellreichere, sich in die Gewebsmaschen vorschiebende, organisierende Gewebsreaktion auf der ungebügelten Seite gegenüber. Wiederum wird der Form und Struktur des einverleibten, chemisch gleichartigen Stoffes eine wesentliche Bedeutung für die Art der geweblichen Reaktion zuerkannt.

Ergebnisse und Diskussion:

Unsere Versuche haben ergeben, daß die implantierten Kunststoffe von einer bindegewebigen Hülle umsäumt werden und daß von dieser organisierende Zellen in das Innere des Kunststoffgeflechtes eindringen.
Dabei spielt die Dichte der Fäden eine Rolle, denn die eng gepackten „Fibrillen" eines Teflonfadens lassen im Gegensatz zu dem etwas lockeren Drall einer Dacronfaser kaum eine bindegewebige Organisation im Innern der Fäden zu, so daß sich die Bindegewebsproliferation im wesentlichen auf die Randbezirke beschränkt.

Die Verankerung mit dem umgebenden körpereigenen Gewebe findet bei Teflon und auch bei Dacron in weit geringerem Ausmaß statt als bei einem Trevirawattebausch, dessen große Räume eine ideale Eingliederung in den Gewebsverband ermöglichen. Bei letzterem erfolgt in der Bauchhöhle eine schnellere Organisation als im Oberschenkel, da die Fibrinausschwitzung des Peritoneums und die Durchtränkung der Watte diesen Vorgang begünstigen. Selbst bei eintretender eitriger Entzündung kann eine Sequestrierung der Trevirawatte nach außen infolge der dichten bindegewebigen Durchwachsung nicht stattfinden.

Trevirastoff (Trevira + 45% Wolle) erfährt dank Zerfalls seines Wollanteiles im Organismus eine ähnliche grobmaschige Umwandlung wie sie bei Trevirawatte von Beginn an besteht und bietet somit in zunehmendem Maße dem einwachsenden Gewebe Raum zur Ausbreitung. Der Trevirastoff zeigt in besonders augenfälliger Weise das unterschiedliche Verhalten der Kunstfaser und der Naturfaser. Trevira bleibt ebenso wie Dacron und Teflon in seiner Gestalt unverändert; es wird zwar sehr häufig die einzelne Faser an ihrem Ende von Riesenzellen (bzw. von einer Riesenzelle) umhüllt, aber es sind keine Zeichen eines Abbaues zu erkennen.

Da Wolle zwischen pH 5-7 minimalste Quellung erfährt, die unter pH 5 und über pH 7 zunimmt, wäre denkbar, daß ein ähnlicher Vorgang durch die Körperflüssigkeit verursacht wird. Auch die Möglichkeit hydrolytischer Spaltung der S-S-Brücken der Eiweißfaser unter Bildung von SH-Gruppen könnte bei mäßigen alkalischen pH-Werten erwogen werden.
In ähnlicher Weise wie Wolle unterliegt auch die Zellulosefaser des Leinen einer erfolgreichen Auflösung.
Es besteht eine lebhafte Tätigkeit resorbierender Riesenzellen im Bindegewebe der Randpartien. Bei dem stärkeren Zerfall der natürlichen Fasern des Leinengewebes werden vermutlich leukotaktische Substanzen frei, die wahrscheinlich die Ursache einer häufigen Neigung zur Abszedierung sind.
Möglicherweise dringt Körperflüssigkeit in die Lockerstellen der Leinenfasern und trägt zum Zerfall der Faser bei. Gegebenenfalls wäre auch an eine „begrenzte" Quellung und bei einem Teil der Fasern, die in ihrem Lumen deutlich Erythrozyten erkennen lassen, an eine Sprengung der Sauerstoffbrücken der Zellulose durch Sauerstoff zu denken.
Im Gegensatz zu Leinen und Wolle erfolgt der Abbau eines Seidenimplantates auf Grund einer gewissen Beständigkeit recht langsam und ähnelt dem histologischen Bild eines eingeheilten Dacronimplantates. Die anfangs ausgelöste exsudative Reaktion wird später durch eine produktive ersetzt; dem Verlauf der Fasern folgt eine reaktive Infiltration mit lebhafter Verdauungstätigkeit der Mesenchymzellen.
Da eine Verwandtschaft zwischen der Seidenfaser und dem Kollagen besteht (bei Einwirken von Alkali geht das Protein des Kollagen in das der Seidenform über), erinnert das Verhalten der Eiweißfaser der Seide an die besonders ausgeprägte Beständigkeit eines Implantates aus Kollagen, das nur an den Querschnitten eine Resorption zeigt. Da eine Kerbensetzung auch an den Längsflächen eines Implantates aus hyalinem

Schwielengewebe eine Resorption ermöglicht,könnte sie möglicherweise auch an einem Seidenimplantat den Abbau beschleunigen. Vielleicht besteht der stärkere Zerfall der Zellulose im Gegensatz zur Seide auch auf dem Vorhandensein von mikroskopischen Unterbrechungen der Längsflächen in Form der Lockerstellen.
Zur Frage, ob auch die unterschiedlichen Lokalisationen für Einheilungsformen und Reaktionsweisen verantwortlich zu machen sind, ist zu sagen, daß weniger die Art als vielmehr die Einheilungsgeschwindigkeit von der geweblichen Dichte des Implantationsortes abhängig ist. Die Wanderungsgeschwindigkeit etwa der mesenchymalen Reaktionszellen (Histiozyten und Leukozyten) wird verständlicherweise von der Dichte der Interzellularräume und -substanzen bestimmt. In freien Höhlen werden Exsudate rasch gebildet, die ein lockeres Implantat naturgemäß sehr rasch durchdringen und somit den 1.Schritt zur späteren Organisation desselben in kürzester Zeit in Gang bringen. Im lockeren Subkutangewebe ist die gewebliche Reaktion wiederum leichter und schneller möglich als in festeren Organstrukturen.
Unsere Untersuchungen zeigten, daß grobe Unterschiede im Verhalten des Organismus und seiner Reaktionsweise je nach der strukturellen Fremdkörperbeschaffenheit bestehen. An glatten Flächen erwies sich immer dasselbe histologische Bild, ganz gleich ob es sich um Implantate aus Trevira-, Zelluloidblöcken oder gebügeltem Dacron handelte. Immer umgab eine glatte, bindegewebige zellarme, später hyalinisierte Kapsel den Fremdkörper. Seine chemische Beschaffenheit spielt nur eine untergeordnete Rolle, denn die Kunststoffe gehen mit den Körperflüssigkeiten weder intermicellare noch intramicellare Verbindungen ein.
Die Nebenvalenzkräfte, deren Stärke für die organischen kristallinen Stoffe jeweils unterschiedlich ist, bestimmen das Verhalten der Stoffe.Die Fasern aus Dacron

und Teflon, die erst im letzten Abschnitt ihres Herstellungsganges die für ihre Stabilität verantwortliche Kristallinität erhalten, lassen auf Grund ihrer großen Haupt-und Nebenvalenzkräfte keine chemischen Reaktionen zwischen Hochpolymer und Körpersubstanz zu, weil ihre sämtlichen Valenzen untereinander verbunden sind, so daß kaum Möglichkeiten zum Eingehen anderer chemischer Reaktionen verbleiben. Aus diesem Grund, nämlich wegen der molekularen „Unangreifbarkeit" muß das chemische Moment bei der Einheilung von Dacron und Teflon außer Acht gelassen werden.
Im Vordergrund steht somit die grobe Form des Implantates; sie bestimmt vornehmlich den Charakter der Gewebsreaktion.An glatten Flächen treten Riesenzellen nur ganz vereinzelt auf, während sie an den ausgefransten Faserenden der Kunststoffgewebe besonders zahlreich vorhanden sind.
Somit ist für die Bildung der Riesenzellen nach Einpflanzung von Stoffen offenbar nicht der chemische Reiz von Bedeutung, sondern vielmehr der strukturelle (physikalische). Glatte Flächen verhindern Fremdkörperriesenzellbildung, Fasern und kleinste Partikel begünstigen ihre Entstehung. Je kleiner das Partikel ist, desto eher wird es zellig resorbiert. Mit zunehmender Größe wird es von mehreren Zellen umschlossen, schließlich zellulär unangreifbar und nur bindegewebig eingekapselt.
Wir haben unsere Implantationsversuche mit dem Ziel begonnen, die Gewebsreaktionen nach Einpflanzung verschiedenartiger Fremdkörper in bezug auf deren Form und Zusammensetzung zu untersuchen. Wir stellten uns auch die Frage, was eigentlich unter Gewebefreundlichkeit oder Gewebefeindlichkeit zu verstehen ist. Schautz stellt als Kennzeichen einer Gewebefreundlichkeit die Entwicklung eines typischen histologischen Bildes in den Vordergrund und charakterisiert die Gewebefeindlichkeit mit der Entwicklung

starker exsudativer Entzündungserscheinungen, insbesondere der leukozytären Form. Ist das dauernde Vorhandensein vieler Fremdkörperriesenzellen, die keine Spuren der Resorption zeigen, vielleicht als Ausdruck einer gewissen Gewebefreundlichkeit zu werten?
Überblicken wir die zahlreichen Implantationsversuche der letzten Jahre an Ratten, so fällt der Zusammenhang zwischen physikalischer Fremdkörperbeschaffenheit und Tumorentstehung auf. Immer wieder wurde bestätigt, daß in der unauffälligen zellarmen Bindegewebskapsel, die einen Fremdkörper mit glatten Flächen umgibt, nach entsprechender Latenzzeit eine Malignisierung eintreten kann. Kleine Partikel hingegen, auch Fäden und gewebter Stoff verhalten sich völlig anders als flächenhafte Fremdkörper. Ihr Reiz auf die Umgebung ist ein dauernder. Zur Ausbildung einer inaktiven Hülle kommt es nicht, weil die Zellproliferationen keine Ruhe finden. Regenerierende und heilende Prozesse halten sich die Waage. Riesenzellen sind in großer Zahl vorhanden und ein Tumorwachstum wird weit seltener als bei glattwandigen Fremdkörpern beobachtet.

So muß die Anwesenheit vieler Riesenzellen um einen implantierten Fremdkörper nicht beunruhigen; ihr Auftreten könnte vielleicht als eine gewisse Gewebefreundlichkeit gedeutet werden. Ihr Fehlen läßt aber erfahrungsgemäß eine größere Quote maligner Entartung erwarten.
Abschließend ergibt sich nun die Frage, welcher Stoff sich zur Implantation am besten eignet. Wir haben gesehen, daß gewebten Stoffen und perforierten Platten gegenüber soliden Stücken der Vorzug zu geben ist. Eine andere Frage ist die, ob in der Gefäßchirurgie eine Seiden- oder Leinengefäßprothese nicht auch den wichtigsten Anforderungen entsprechen würde. Dazu können wir auf Grund unserer Versuche sagen, daß Leinen sich sehr oft gewebsfeindlich verhält (Abszedierung)

weil es zu schnell zerfällt. Seide ist zwar stabiler und gewebsfreundlicher, hält aber doch nicht mit den völlig inerten, dauerhaften Kunststoffen Schritt.

Je lockerer die Struktur eines Kunststoffgewebes ist, umso inniger erfolgt seine Einheilung, wie wir es bei Trevirawatte gesehen haben. Ein zu grobporiger Stoff als Gefäßprothese ist aber unbrauchbar, da die Blutung durch die Poren nicht zum Stehen gebracht werden kann.

Naheliegend ist der Gedanke, eine ideale Gefäßprothese zu schaffen, die sowohl die postoperative Ausschwitzung von Blut stoppt als auch der von der Peripherie her erfolgenden Durchwachsung ausreichend Raum gewährt. Beides ist bei den modernen Kunststoffprothesen nicht ganz miteinander vereinbar. Die Porengröße, die erforderlich ist, um das Durchsickern von Blut zum Stillstand zu bringen, erweist sich für die einwachsenden Mesenchymzellen und Kapillaren meist als zu eng.

Gröbere Maschen des Kunststoffes würden eine gleichmäßigere und intensivere Durchwachsung der Prothese und Organisation des inneren Fibrinbelages ermöglichen. Eine Mischprothese aus Trevira und Wolle (Trevirastoff) oder Trevira und Seide aber könnte bei günstiger Wahl des Verhältnisses des Kunststoffanteiles zum Naturstoffanteil vielleicht zwei wichtigen Anforderungen zugleich gerecht werden:

erstens wäre die anfangs erwünschte Dichte vorhanden, die die Ausschwitzung von Blut auf ein Minimum beschränken könnte und zweitens entstünde infolge der Resorption des Naturstoffes, wenn sich die innere Fibrinschicht bereits gebildet hat und kein Blut mehr hindurchtreten kann, eine gewisse grobmaschige Umwandlung. Das Kunststoffrohr bliebe als Leitschiene bestehen; es könnte sich jetzt intensiver mit „Neointima" und peripherem, umhüllendem Gewebssaum vereinen.

Zusammenfassung:

Es wurden Implantationsversuche mit Kunststoffen(Dacron, Trevira, Teflon und Zelluloid) unterschiedlicher Formen und Naturstoffen (Leinen, Seide und Wolle) an 7 Goldhamstern und 13 Ratten der Wistar- Rasse durchgeführt und beschrieben.
Kunststoffe verhalten sich infolge ihrer chemischen Beständigkeit, die intramolekularen Bindungskräften zuzuschreiben ist, im tierischen Gewebe sehr träge.
Die anfänglichen Entzündungserscheinungen bilden sich rasch zurück, und der Fremdkörper erfährt eine zunehmende bindegewebige Umwachsung. Diese besteht bei gewebtem Material (Dacron) in einer Proliferation, die sehr oft lange nicht zum Stillstand kommt. Hier umgeben zahlreiche Riesenzellen die Faserenden.
Lockere Watte des gleichen Materials (Trevirawatte) wird von Mesenchym durchwachsen; schließlich folgt eine narbige Umwandlung, und es werden nur vereinzelt Riesenzellen angetreoffen.
Sehr arm an Riesenzellen ist der Fasermantel, der sich um Fremdkörper mit glatten Flächen bildet (gebügeltes Dacron, Trevirablock und Zelluloid). Seine Beschaffenheit steht in deutlichem Gegensatz zu dem zellreichen Granulationsgewebe, das ein gleichaltriges gewebtes Kunststoffimplantat der gleichen chemischen Zusammensetzung umgibt.Außerdem wird die unterschiedliche Resorbierbarkeit der implantierten Stoffe nachträglich hervorgehoben. Die Naturstoffe werden im Gegensatz zu den Kunststoffen in gewissem Umfang resorbiert.
Seide wird zum Beispiel langsamer abgebaut als Leinen und Wolle. Leinenfasern, aus Zellulose aufgebaut, lassen in ihren Lumina Erythrozyten erkennen.
Der Zerfall der Fasern könnte infolge ihrer Lockerstellen, im Sinne einer Unterbrechung der Längsflächen, begünstigt werden; auch wäre eine Sprengung der Sauerstoffbrücken durch Sauerstoff denkbar.Leinen ist für Implantationsversuche nicht besonders geeignet, da es wahrscheinlich

leukotaktische Stoffe enthält, die zur Abszedierung führen können.
Der Abbau der Wolle beruht möglicherweise auf ihrer Quellfähigkeit und Hydrolyse.
Es wird eine Gefäßprothese vorgeschlagen, die außer Kunststoffasern auch Naturfasern enthält. Durch Prägung eines bestimmten Oberflächenreliefs könnte je nach dessen Art und Tiefenmaß die Stärke und Zeitdauer des Abbaues im Gewebe vorausbestimmt werden, was letztlich eine intensive Organisation des Fibrins sowohl in den Poren als auch auf der Außen- und Innenseite der Prothese und ihre bessere Einheilung zuließe.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

Allwörden,v.K.; Die Eigenschaften der Schafwolle und eine neue Untersuchungsmethode zum Nachweis beschädigter Wolle auf chemischem Wege. Zeitschrift für angewandte Chemie 29(1916)77.

Astbury,W.T.,Street,A.;X-Ray Studies of the Structure of Hair, Wool and Related Fibres. Philosophical Transactions of the Royal Society of London (A),230 (1931)75.

Bergmann,M.,Niemann,C.;On The Structure Of Silk Fibroin. The Journal of Boilogical Chemistry 122(1957)577.

Bering,E.A.,McLaurin, R.L.,Lloyd,J.B., Ingraham, F.D.; The Production of Tumors in Rats by the Implantation of Pure Polyethylen. Cancer Research 15(1955)300.

Bunn,C.W.,Cobbold,A.J., Palmer,R.P.; The Fine Structure of Polytetrafluorethylene. Journal of Polymer-science 28(1958) 365.

Danishefsky,I.,Oppenheimer,E.T., Willhite,M.,Stout,P.A.,Meyer,M.; Biochemical Changes During Carcinogenesis by Plastic Films. Cancer Research 19(Dec.1959)1234.

Druckrey,H.,Schmahl D.;Cancerogene Wirkung von Kunststoff-Folien. Zeitschrift für Naturforschung, Bd.7b,(1952)353. Cancerogene Wirkung von Quarz bei

Implantation an Ratten.
Die Naturwissenschaften,41.Jahrgg., 1954,534

Fourné,F.: Synthetische Fasern; Herstellung, Verarbeitung, Verwendung. Konradin-Verlag, Stuttgart,Aug. 1953

Fraenkel,A.: Über Heteroplastik bei Schädeldefekten. Archiv für clinische Chirurgie 50 (1895) 407

Glanzstoff-Fabriken A.G.: Glanzstoff-Chemiefasern; eine Information für unsere Freunde u. Mitarbeiter. Herausgegeben vom Vorstand der Vereinigten Glanzstoff-Fabriken A.G. Wuppertal-Elberfeld, März 1959

Glynn,L.E.,Reading,C.A.: Interessante Erscheinungen in der Physiologie des Bindegewebes. 7.Colloquium Der Gesellschaft Für Physiologische Chemie. Am 12./14.April in Mosbach/ Baden. Chemie Und Stoffwechsel Von Binde-Und Knochengewebe. Springer-Verlag 1956,54

Gwathmey,O.,Pierpont,H.C., Blades,B.: Clinical Experiences with Heat-sealed Dacron Grafts. Surgery Vol.43,No.4, April 1958, 651

Harris,H,,Crowder,J.A.: Mechanism Of Sulfur Lability In The Alkali Degradation Of Wool Protein. Journal of Research of the National Bureau of Standards 16(1936)475

Harrison,J.H.: Synthetic Materials As Vascular Prostheses I : A Comparative Study In Small Vessels Of Nylon, Dacron, Orlon, Ivalon Sponge And Teflon.
II: A Comparative Study Of Nylon, Dacron, Orlon, Ivalon Sponge And Teflon In Large Blood Vessels With Tensile Strength Studies.
American Journal Of Surgery, Vol.95,No.1 (Jan.1958) 3-15,16 -24

Influence of Infection on Homografts and Synthetic (Teflon) Grafts; a comparative study in experimental animals.
A.M.A. Archives of Surgery, Vol. 76,No.1,Jan. 1958,67-73

Hayashi,J.: Über die Entstehung und das Schicksal der Riesenzellen.
Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, 17 (1915) 72

Hoechst A.G.,Farbwerke: Hostaflon TF; Verfasser ungenannt.

Hueper,W.C.: Experimental Production Of Cancer By Means Of Implanted Polyurethane Plastic.
American Journal of Clinical Pathology,34 (Oct.1960)328

Hufnagel,C.A.: Replacement of Arterial Segments Utilizing Flexible Orlon Protheses.
Archiv of Surgery 70(1955)165

Jentzsch,R.: Kunststoffe in der Wiederherstellungschirurgie des Schädels.
Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie 291 (1959)303

Julian,O.C.,Deterling,R.A.Jr.,Dye,W.S.,Bhonslay,S.,
Grove,W.J.,Belio,M.L.,Javid,H.:
Dacron Tube and Bifurcation Arterial Prostheses Produced to Specification.
A.M.A. Archives of Surgery,Vol. 78,No.2,(Feb.1959) 260-270

Katz,J.R.: Die Quellung; I.Teil.
Ergebnisse der Exakten Naturwissenschaften, 3(1924) 316

Le Veen,H.H., Barberio,J.R.:
Tissue Reaction to Plastics Used in Surgery, with Special Reference to Teflon.
Annals of Surgery 129 (1941)74

Lieb,W.A.,Geeraets,W.J.,Guerry,D.,Dickerson,T.:
Tissue Tolerance of Plastic Resins; experimental study of their physical, chemical and histopathological reactions.
Eye,Ear,Nose and Throat Monthly, Vol.38,Nr.3,March 1959,210-5, contd.

Linder,F.,Schmitz,W.,Stein,F.:
Beitrag zur Einheilung alloplastischer Gefäßprothesen beim Menschen.
Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie,293 (1960) 237

Linzbach,A.J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen.
Handbuch der Allgemeinen Pathologie,Bd.6,1.Teil(1955) 254

Maßhoff,W.: Über die Organisation körpereigener verfestigter Objekte.
Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1956,143

Meyer,K.H.,Mark,H.: Makromolekulare Chemie.Ein Lehrbuch und Handbuch für Chemiker und Biologen.
Akademische Verlagsgesellschaft Geest u. Portig K.-G.,Leipzig 1950

Nachtsheim,D.: Über die Einwirkung von Quarzstaub auf Esterase.
Beiträge zur Silikose-Forschung, 50(1957)53

Nichols,H.M.,Diack,A.W.:
Experimental study of nylon as suture material; preliminary report.
Western Journal of Surgery, Obstetrics and Gynecology,48 (Jan.1940) 42

Nothdurft,H.: Die experimentelle Erzeugung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen durch Implantation von Rundscheiben aus Au,Ag,Pt oder Elfenbein.
Die Naturwissenschaften,42.Jahrgg., 1955,75
Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantationen bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate.
Die Naturwissenschaften, 42.Jahrgg., 1955,106

Oettel,H.: Gesundheitsgefährdung durch Kunststoffe?
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 232(1957)77

Oppenheimer,B.S.,Oppenheimer,T.E.,Stout,A.P.:
Sarcomas Induced in Rats by Implanting Cellophane.
Transactions of the Association of American Physicians.1948,343

Sarcomas Induced in Rodents by Embedding Various Plastic Films.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.
79 (1952) 366

Oppenheimer,B.S.,Oppenheimer,E.T.,Stout,A.P.,Danishefsky, I.:
Malignant Tumors Resulting from Embedding Plastics in Rodents.
Science,Vol.118 (July-December 1953) 305

Oppenheimer,E.T.,Willhite,M.,Danishefsky,I.,Stout,A.P.:
Observations on the effect of produced polymer in the carcinogenic process.
Cancer Research,21 (Jan.1961) 132

Oppenheimer,B.S.,Oppenheimer,E.T.,Stout,A.P.,Willhite,M., Danishefsky,I.:
The Latent Period In Carcinogenesis By Plastics In Rats And Its Relation To The Presarcomatous Stage.
Cancer 11 (1953) 204

Russel,F.E.,Simmers,M.H.,Hirst,A.E.,Pudenz,R.H.:
Tumors associated with embedded polymers.
Journal of National Cancer Institut Vol.23,Nr.2 (Aug.1959) 305

Schautz,R.:
Zur Differentialdiagnose und Variabilität von Fremdkörpergranulomen.
Ärztliche Wochenschrift,1954,Heft

27,9.Jahrgg.,630

Schloszberger,F.,Kratky,O.: Ein Beitrag zur Micellarstruktur der Cellulose. Zeitschrift für physikalische Chemie,(B),39 (1938) 145

Sponsler,O.L.,Dore,W.H.: The Structure Of Ramie Cellulose As Derived From X-Ray Data. Colloid Symposium monograph,4, (1926) 174

Staudinger,H.: Über die Grundlagen der makromolekularen Chemie. Die Naturwissenschaften,42.Jahrgg., Heft 9 (1955) 221

Turner,F.C.: Sarcomas at sites of subcutaneously implanted bakelite disks in rats. Journal of National Cancer Institut, 2 (1941) 81

Wandeberg,E.: Kunststoffe. Ihre Verwendung in Industrie und Technik.Berlin/ Göttingen/Heidelberg,Springer-Verlag 1959

Wolstenholme,J.T.: Use of Commercial Dacron Fabric in the Repair of Inguinal Hernias and Abdominal Wall Defects. A.M.A.Archives of Surgery,Vol.73, Nr.6 (Dec.1956) 1004

Wurm,E.: Über die Entstehung der Fremdkörperriesenzellen. Ziegler 116 (1956) 149

Wurm,H.: Über die Bedingungen der heterotropen Knochenbildung. Beiträge zur pathologischen Anatomie und

zur allgemeinen Pathologie, 85,
(1930) 419

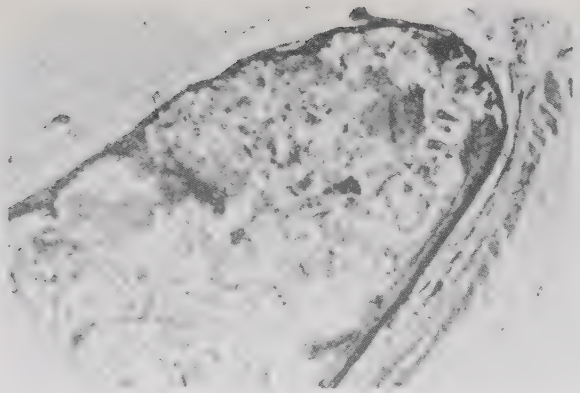


Abb.1
Tier I:
Gebügeltes Dacron nach dreimonatiger Lage im rechten Oberschenkel. Das Gewebe ist infolge Verschmelzung der Fasern durch das Bügeln geglättet worden und wird von einem mesenchymalen Gewebe eingekapselt, aber nicht durchdrungen.
Paraffinschnitt,Färbg.Hämalaun-Eosin,Vergr.5ofach.

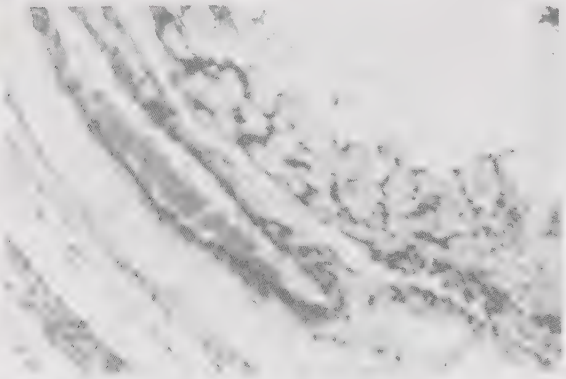


Abb.2
Tier IV:
Implantiertes Leinengewebe zeigt nach dreiwöchigem Liegen eine gleichmäßige zellige Durchwanderung mit zelligem Einschluss der einzelnen Fasern. Das Gewebe wird "zellig organisiert".
Paraffinschnitt,Färbg.Hämalaun-Eosin,Vergr.25ofach.

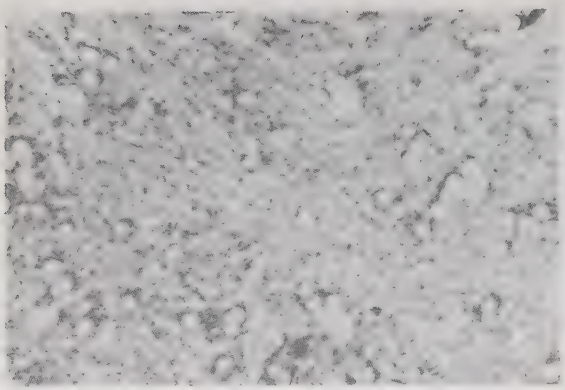


Abb. 3
Tier V:
Ein lockerer Trevirawattebausch zeigt nach 13 Wochen eine soweitgehende Organisation, daß die einzelnen Trevirafasern von einem gleichmäßigen jungen Bindegewebe durchsetzt sind. Es entsteht im Bereich des Implantates eine umfangreiche Narbe, deren Gerüst die nur wenig veränderten Trevirafasern bilden.
Paraffinschnitt,Färbg.:Hämalaun-Eosin,Vergr.180 fach.

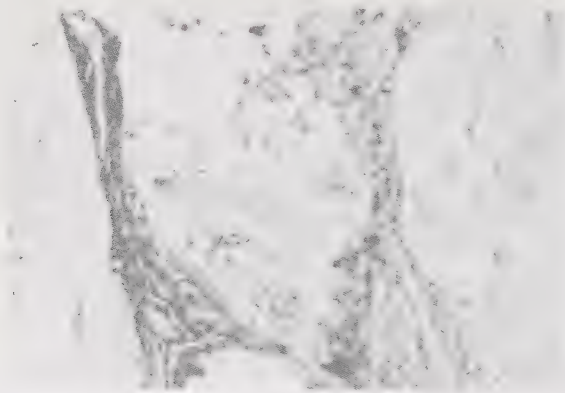


Abb. 4
Tier V:
Der implantierte Trevirastoff läßt die stärkeren Auflösungserscheinungen an seinem Wollanteil erkennen; die Wollfasern sind aufgelockert, schlechter anfärbbar und substantiell von Riesenzellen phagozytiert. Ihre Resistenz gegenüber den geweblichen Verdauungsfermenten ist wesentlich geringer als die der Trevirafasern.
Paraffinschnitt,Färbg.:Hämalaun-Eosin,Vergr.180 fach.

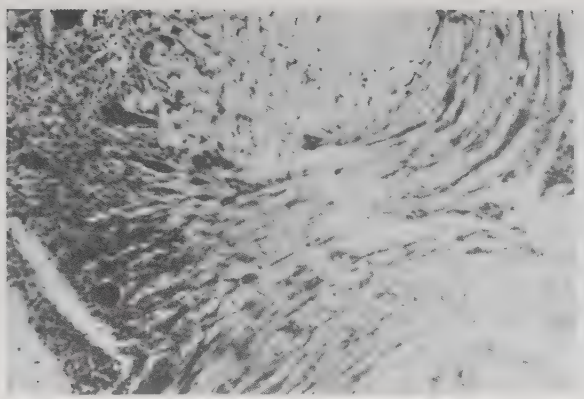


Abb. 5
Tier VI :
Dacrongewebe in der Bauchhöhle läßt nach der gleichen Zeit keine substantielle Verminderung seiner Fasern erkennen.Das gewebliche Gitter wird zwar von eindringenden Zellen unter Auftreten zahlreicher Fremdkörperriesenzellen durchdrungen, aber nicht aufgelöst.
Paraffinschnitt,Färbg.:Hämalaun-Eosin,Vergr.180 fach.

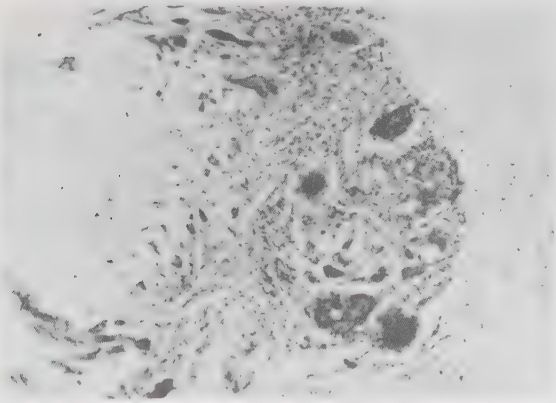


Abb. 6
Tier VI :
Kunststoff (Dacronfasern) und Mesenchym verbinden sich zu einer fast einheitlichen, derben, straffen Gewebsplatte. Die im Bilde sichtbaren Riesenzellen sind vorwiegend an den Endstücken der Dacronfasern angelagert, die sie umschließen.
Paraffinschnitt,Färbg.:Hämalaun-Eosin,Vergr.180 fach.

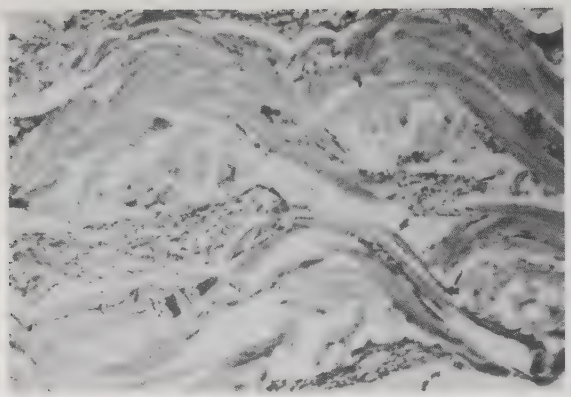


Abb. 7
Tier VI :
Zopfartig geflochtene Seidenfasern sind nach 93 Tagen vom Gewebe eingeschlossen, organisiert und auch teilweise aufgelöst. Die Demarkierung der Fasern ist weit weniger erhalten als diejenige von Kunststoffasern.Ihre Anfärbbarkeit ist flau, ihre Struktur verwaschen. Sie sind locker im leukozytenreicheren Gewebe gelagert.
Paraffinschnitt,Färbg.:Hämalaun-Eosin,Vergr.180 fach.

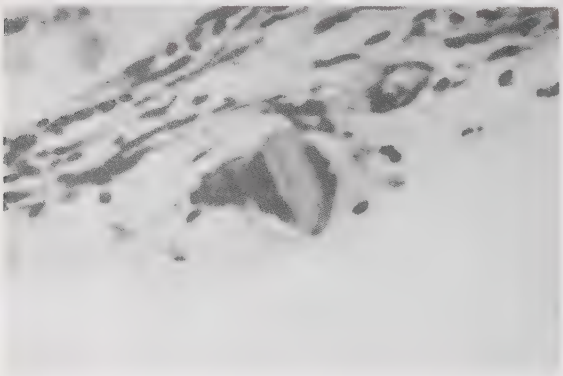


Abb. 8
Tier VI :
Einzelne Fragmente des Seidenmaterials sind völlig von mehrkernigen Riesenzellen eingeschlossen und werden von diesen " verdaut ".
Paraffinschnitt, Färbg.:Hämalaun-Eosin,Vergr.500 fach.

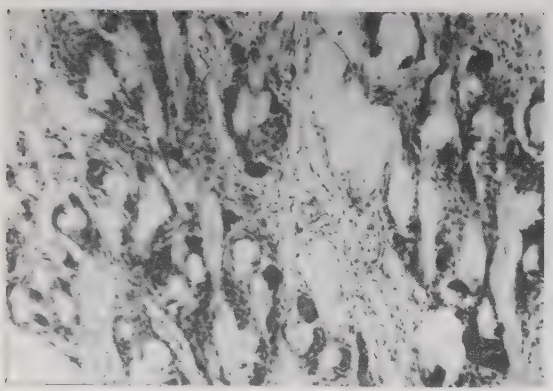


Abb. 9
Tier IX :
Die riesenzellige Reaktion ist auch nach 174 Tagen kaum geringer geworden. Die im Bilde sichtbaren Lücken stellen die doppelbrechenden Querschnitte der Teflonfasern dar, die von massenhaften, vielkernigen Riesenzellen umgeben werden. Zwischen den in weiten Abständen liegenden Teflonfasern liegt ein breitmaschiges Netz kollagenen Bindegewebes.
Paraffinschnitt, Färbg.: Hämalaun-Eosin, Vergr. 180 fach.

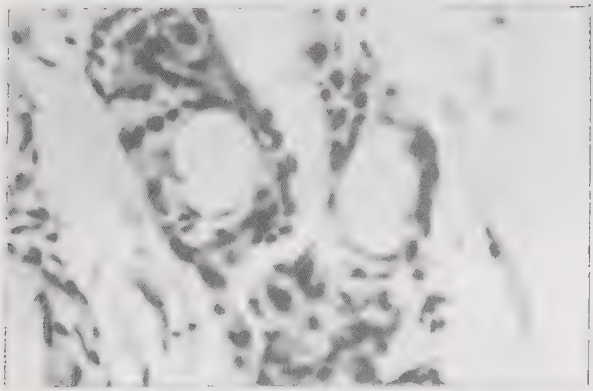


Abb. 10
Tier IX :
Bei stärkerer Vergrößerung zeigen implantierte Dacronfasern ihre noch immer scharfe Kontur, die unbeschadet ihrer zellenreichen, mesenchymalen Einscheidung erhalten geblieben ist.
Paraffinschnitt, Färbg.: Hämalaun-Eosin, Vergr. 500 fach.

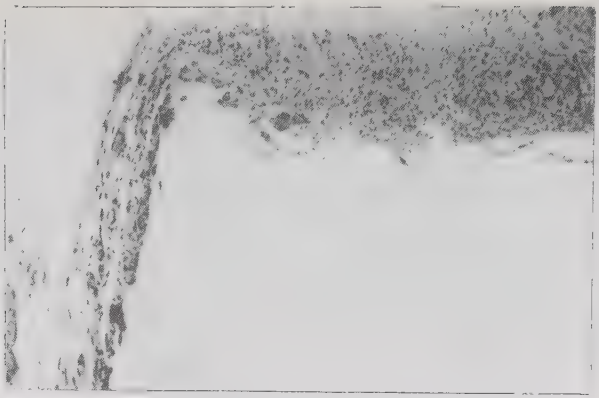


Abb.11

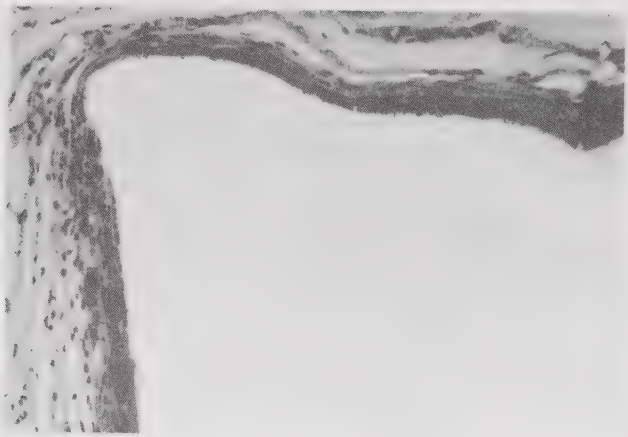


Abb.12

Tier IX u.X:
Implantierte glattwandige Trevira-bzw. Zelluloidblöcke werden einfach eingekapselt, wobei lediglich ein parallelfaseriges Bindegewebe in Aktion tritt. Die rauhe Oberfläche der einen Seite des Trevirablockes ist etwas ungleichmäßiger, weniger glatt u. durch das prompte Auftreten von Riesenzellen gekennzeichnet.
Der Trevirablock hatte 174, der Zelluloid-block 99 Tage in der Bauchhöhle bzw. im linken Oberschenkel gelegen.
Paraffinschnitt,Färbg.Hämalaun-Eosin,Vergr.180fach.

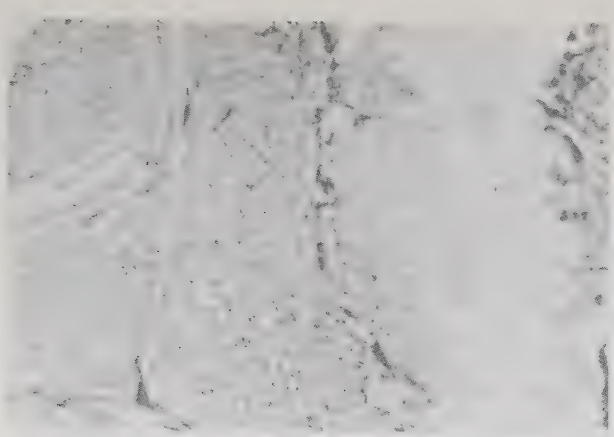


Abb.13

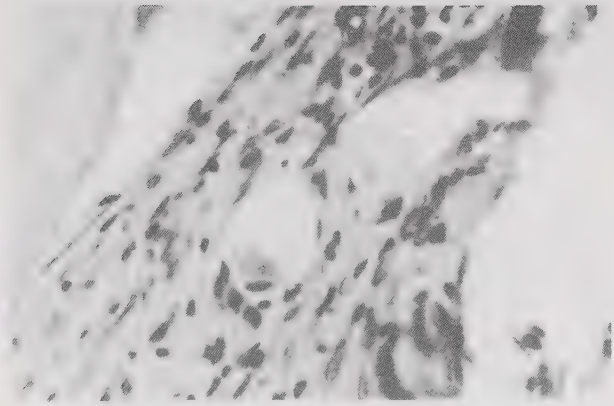


Abb. 14

Tier X:
Die obige Abb. zeigt das unterschiedliche Verhalten von Seide (links) und Leinen (rechts) nach 99 Tagen. Bei stärkerer Vergrößerung (unten) erkennt man in der linken oberen Ecke des Bildes eine Seidenfaser, während im Zentrum zwei Leinenfasern angeschnitten worden sind.
Paraffinschnitt, Färbg.: Hämalaun-Eosin,
Vergrößerung oben 180fach, unten 500fach.

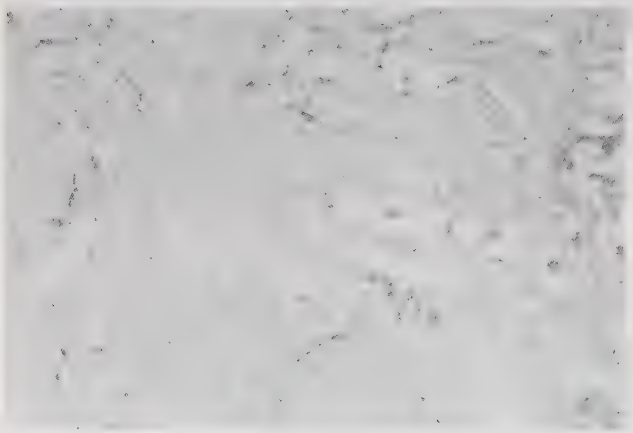
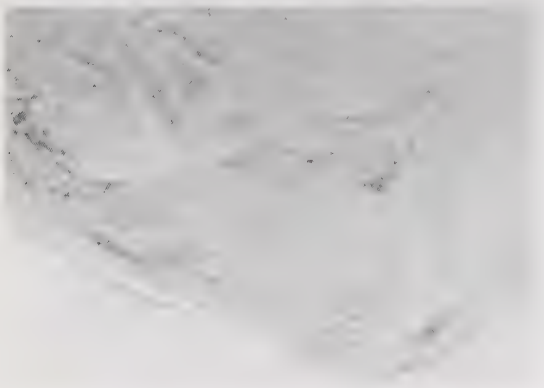


Abb.15

TierXII:
Nach 188 Tagen ist das Bindegewebe zwischen den Fasern eines Trevirawattebausches noch stärker kollagenisiert. Die Fasern liegen nunmehr nahezu reaktionslos im Bindegewebe eingebaut; nennenswerte Riesenzellenreaktionen sind nicht mehr vorhanden. Sogenannte " stabile Einheilung ".
Paraffinschnitt,Färbg.:Hämalaun-Eosin,
Vergr. 18ofach.

Abb. 16
Tier XVI:
Gebügeltes Dacron zeigt nach 199 Tagen wegen seiner geglätteten Oberfläche eine ähnliche Einkapselung durch eine schmale, zellarme Bindegewebsmembran wie die glattwandigen Kunststoff-oder Zelluloidblöcke. Die in der unteren Bildhälfte sichtbaren, durch das Bügeln homogenisierten Dacronflächen beweisen durch die Art der geweblichen Reaktionen die große Bedeutung der Struktur des implantierten Materials.
Paraffinschnitt,Färbg.:Hämalaun-Eosin,Vergr.18ofach.



bb. 17
Tier XVI:
Nach gleicher Liegedauer ist die implantierte Seide noch keineswegs zur Ruhe gekommen. Die von den Rändern erfolgende Organisation ist lebhaft im Gange. Die seitlichen Teile der Seidenplatte sind ausgefranst und zeigen allmählich verdämmernde, von Mesenchym eingeschlossene Faserteile.
Paraffinschnitt,Färbg.:Hämalaun-Eosin,Vergr.18ofach.

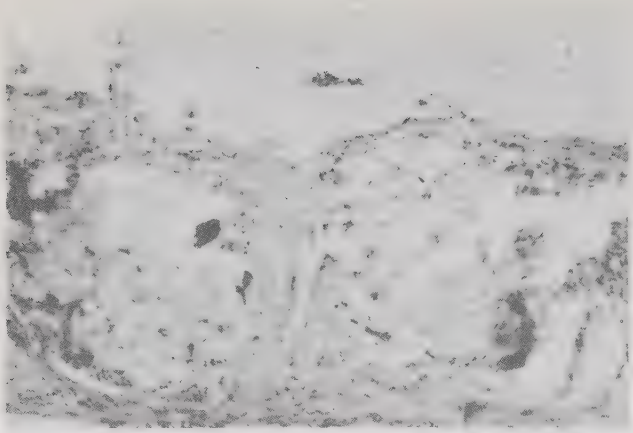


Abb. 18
Tier XVII:
Trevirastoff ist nach 2oo Tagen seines Wollanteiles weitgehend verlustig gegangen. Dadurch erscheint das stehengebliebene Trevirafasergeflecht grobmaschiger und auch gröber mesenchymal septiert.
Paraffinschnitt,Färbg.Hämalaun-Eosin,Vergr.18ofach.

Abb.19
Tier XX:
Ein gebügelter Dacronfetzen zeigt eine glatte, an Riesenzellen arme,seitliche Begrenzung,während seine ausgefransten, seitlichen Ränder eine lebhaftere Riesenzellenaktivität aufweisen.
Vergleiche die Abb.21
Paraffinschnitt,Färbg.Hämalaun-Eosin,Vergr.18ofach.

Abb.2o
Tier XX:
Bei stärkerer Vergrößerung sieht man die glatte Einscheidung der gebügelten Dacronoberfläche, deren Fasern zu einer glatten Platte verschmolzen sind,durch ein parallelfaseriges Kapselgewebe.
Vergleiche Abb.19
Paraffinschnitt,Hämalaun-Eosin,Vergr.2oofach.

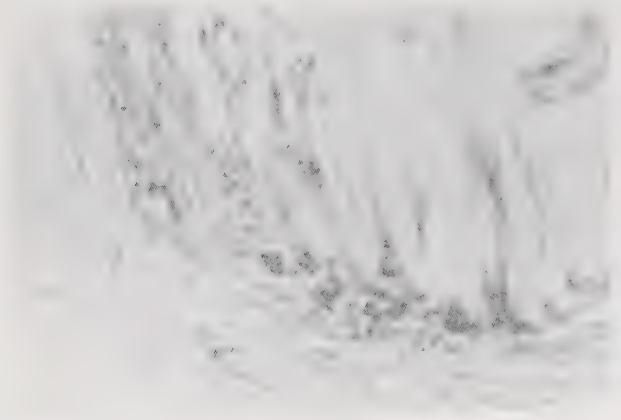


Abb.21
Tier XX:
Die zerfransten Faserränder des Dacrongewebes sind nach siebenmonatiger Implantation wegen ihrer strukturellen Eigenschaften von Mesenchymzellen durchdrungen und an ihren Endstücken von zahlreichen Riesenzellen umgeben.
Paraffinschnitt,färbg.Hämalaun-Eosin,Vergr.2oofach.

L e b e n s l a u f :

Renate, Alice, Margarete Hemetsberger geb. Vogelreuter

19.1.1935 in Weißenfels a.d.Saale als Tochter des Kaufmanns Hellmuth Vogelreuter und seiner Ehefrau Alice geboren.

1938 Von Weißenfels nach Berlin verzogen.

1941 Einschulung in die 27.Volksschule, Berlin NW21, Stephanstraße 27.

1945 Eintritt in die Hedwig-Dohm-Mittelschule, Berlin NW 21,Stephanstraße 27.

1947 Aufnahme in die Heinrich-von-Kleist-Oberschule, Berlin NW 87, Levetzowstraße 3.

3.3.1955 Abgang von der Heinrich-von-Kleist-Schule mit dem Reifezeugnis.

21.4.1955 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

S.S.1955 Studium an der Freien Universität Berlin.

W.S.1955/56 u.S.S.1956 Studium an der Universität Innsbruck.
Sodann Fortsetzung des Studiums an der Freien Universität Berlin.

7.3.1959 Erwerb des Zeugnisses über die ärztliche Vorprüfung an der Freien Universität Berlin.

17.5.1963 Abschluß des Medizinstudiums mit der ärztlichen Prüfung an der Freien Universität Berlin.

Photodruck der Photo Copie GmbH.